

Neue Syntheserouten zu unbekannten
nikotinischen Acetylcholinrezeptor-Liganden
mittels modifizierter
Stille-, Tebbe- und inverser Diels-Alder-Reaktion

Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades
der Naturwissenschaften
(Dr. rer. nat.)

dem Fachbereich Pharmazie
der Philipps-Universität Marburg
vorgelegt

von

Thomas Wegge

aus

Fröndenberg/Westf.

Marburg/Lahn 2001

**New Synthetic Routes to Unknown
Nicotinic Acetylcholine Receptor Ligands
with Modified
Stille, Tebbe and Inverse Type Diels-Alder Reaction**

**New 4-Pyridazine Bioisosteres
with
Selective $\alpha 4\beta 2$ Subtype Affinity**

Vom Fachbereich Pharmazie der Philipps-Universität Marburg als Dissertation
angenommen am: 19.01.2001

| | |
|-----------------|----------------------|
| Erstgutachter: | Prof. Dr. G. Seitz |
| Zweitgutachter: | PD Dr. P. Imming |
| Drittgutachter: | Prof. Dr. F. Bracher |

Tag der mündlichen Prüfung: 19.01.2001

Für Sybille

Die vorliegende Arbeit entstand am
Institut für Pharmazeutische Chemie
der Philipps-Universität Marburg/Lahn
unter Leitung von

Herrn Prof. Dr. G. Seitz.

Für seine stets großzügige Unterstützung und
wohlwollende Förderung sowie die interessante
Themenstellung danke ich Herrn Prof. Seitz
sehr herzlich.

Mein Dank gilt ferner allen Mitarbeitern des Instituts für Pharmazeutische Chemie und Lebensmittelchemie für die stets gute und angenehme Zusammenarbeit, Frau Dr. D. Gündisch, Univ. Bonn sowie Herrn Dr. C. Methfessel, Bayer AG für die Durchführung der biologischen Testungen und Herrn Dr. M. Stubbs, Univ. Marburg für die schwierige Kristallstrukturanalyse.

Meiner Arbeitskreiskollegin C. Cloos bin ich sehr zu Dank verpflichtet, da sie mir während der Laborzeiten viel Arbeit abgenommen hat und nur durch ihre Zauberhand komplizierteste Formelschemata entstehen konnten.

Meinem Kollegen M. Brauschke danke ich sehr für die Herstellung der Tetrazine und insbesondere für die sehr schwierige Darstellung der 7-Azabicyclo[2.2.1]heptanvorstufen, in deren Produktion er ein wahrer Meister geworden ist.

Herr Dr. M. Hilp hat mir sehr geholfen, indem er mir jederzeit sein Computer-Equipment zur Verfügung gestellt hat.

Frau S. Sonthofen danke ich sehr für ihre charmante Art, für ihre Hilfe bei kompliziertesten Literaturrecherchen und dafür daß sie die Bibliothek mit großem Einsatz immer auf den neuesten Stand bringt.

Bei meinen weiteren Arbeitskreiskollegen Dr. R. Brecht, F. Büttner, Dr. D. Che, G. Eichler, Dr. P. v. Hagel, P. Klaperski, Dr. C. Klimek, Dr. J. Lachmann, Dr. K. Schulz, S. Schwarz, S. Seifert, Dr. J. Siegel, A. Stehl, Dr. I. Stroetmann, Dr. T. Ueno bedanke ich mich für die freundliche Arbeitsatmosphäre.

„Wer behauptet, nur etwas von Chemie zu verstehen, hat selbst die
nicht verstanden.“

Georg Lichtenberg

Inhaltsverzeichnis

| 1. | Theoretischer Teil | Seite |
|----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 1.1. | Einleitung und Aufgabenstellung | 1 |
| 1.2. | Syntheseplanung | 6 |
| 1.2.1. | Lineare Synthesen | 7 |
| 1.2.2. | Konvergente Synthesen | 11 |
| 1.3. | Lineare Synthesen zu Bioisosteren des (-)-Ferruginins | 15 |
| 1.3.1. | (1R,5S)-Anhydroecgoninmethylester | 15 |
| 1.3.2. | Die Tebbe-Reaktion | 20 |
| 1.3.2.1. | Einsatz der Tebbe-Reaktion zur Synthese von (-)-Ferruginin und einem pyridazinsubstituierten Bioisoster | 24 |
| 1.4. | Lineare Synthesen zu Bioisosteren des Epibatidins | 33 |
| 1.4.1. | Exo-2-(Pyridazin-4-yl)-azabicyclo[2.2.1]heptane | 33 |
| 1.4.2. | Erstmalige Synthese des Pyridazin-Bioisosteren 38 des Epibatidins und seine Charakterisierung | 43 |
| 1.4.3. | Kristallstrukturanalyse mit Einkristallen von 38 | 46 |
| 1.4.4. | Strukturvariationen des Pyridazin-Bioisosteren 38 | 55 |
| 1.4.4.1. | Die Actylierung des Stickstoffs N-7 von 38 | 57 |
| 1.4.4.2. | Die Methylierung des Stickstoffs N-7 von 38 | 59 |
| 1.4.4.3. | Die Synthese des N-ethylierten Pyridazin-Bioisosteren 117 des Epibatidins | 63 |

| | | |
|----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 1.5. | Konvergente Synthesen | 66 |
| 1.5.1. | Versuche zur Gewinnung des Pyridazin-Bioisosteren 38 von Epibatidin mittels konvergenter Synthese | 66 |
| 1.5.1.1. | Synthese von 4-Tributylstannylpyridazin 50 | 66 |
| 1.5.1.2. | Synthese des Jodalkenons 53 | 67 |
| 1.5.1.3. | Die Stille-Kupplung des Cyclohexenon-Iodids 53 mit 4-Tributylstannylpyridazin 50 | 70 |
| 1.5.1.4. | Erste Kupplungsversuche | 72 |
| 1.5.2. | Alkenyltriflate als Alkenkomponente | 73 |
| 1.5.2.1. | Stille-Kupplungen mit in 3,6-Position substituierten Stannylpyridazin | 79 |
| 1.5.3. | Enoltriflate als Ausgangsbasis zur Synthese von Acetylverbindungen vom Typ Ferruginin und Anatoxin-a | 82 |
| 1.5.4. | Einführung nAChR-pharmakophorer Gruppen in die 2-Position des 2-Tropensystems | 85 |
| 1.5.4.1. | Kupplungsreaktion mit dem Vinyltriflat des enantiomerenreinen 2-Tropanons führen zu neuen (-)-Ferruginin-Varianten | 90 |
| 1.5.4.2. | Synthese des Pyridazin-Bioisosteren von (-)-Ferruginin 85 | 91 |
| 1.5.4.3. | Neue Synthese von enantiomerenreinem Norferruginin aus dem Vinyltriflat des (+)-2-Tropanons | 94 |
| 1.5.5. | Das (1R)-2-Oxo-9-azabicyclo[4.2.1]nonan als Schlüsselbaustein für die Gewinnung von enantiomerenreinem (+)-Anatoxin-a und neuer Hybridanaloga | 97 |
| 1.5.5.1. | Ringexpansion des 8-Azabicycloocta-2-on zu 9-Azabicyclonona-2-on | 99 |
| 1.5.5.2. | Betrachtungen zum Mechanismus dieser Homologisierung | 105 |
| 1.5.5.3. | Charakterisierung des Reaktionsproduktes 175 | 107 |
| 1.5.5.4. | Inverse Diels-Alder-Reaktionen mit dem Silylenolether 175 als Dienophil | 108 |
| 1.5.5.5. | Umwandlung des Silylenolethers in das 9-Azabicyclo[4.2.1]nonanon 61 | 110 |

| | | |
|----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 1.5.5.6. | Umwandlung des Ketons 61 in das Triflat 64 und dessen Kupplungsreaktionen nach Stille | 111 |
| 1.5.6. | Asymmetrische Synthese von (+)-Anatoxin-a | 114 |
| 1.6. | Biologische Wertbestimmung | 119 |
| 1.6.1. | Biologische Wertbestimmung der Pyridazin-Bioisostere des Epibatidins | 119 |
| 1.6.2. | Biologische Wertbestimmung der Bioisostere des (-)-Ferruginins, des (+)-Anatoxin-a und des Isoferruginins | 124 |
| 1.7. | Zusammenfassung | 127 |

2. Praktischer Teil

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Allgemeine Bemerkungen | 138 |
| (1R)-8-Methyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-en-2-carbonsäuremethylester 27 | 141 |
| (1R)-8-Methyl-2-(3'-methylisoxazol-5'-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-en Hydrogenoxalat 72 | 142 |
| (1R)-8-Methyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-en-2-yl-methanol 73 | 144 |
| (1R)-8-Methyl-2-(pyridin-3'-yl-oxymethyl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-en Dihydrogendioxalat 74 | 146 |
| (1R)-8-Methyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-en-2-yl-1-ethanon 85 | 148 |
| (1R)-8-Methyl-2-(4'-pyridazinyl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-en Hydrochlorid 17 | 150 |
| exo-2-(Pyridazin-4'-yl)-7-azabicyclo[2.2.1]heptan 38 | 152 |
| exo-2-(3',6'-Dichlorpyridazin-4'-yl)-7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-carbonsäure-ethylester 110 | 155 |
| N-(3-Pyridazin-4'-yl-cyclohex-3-enyl)-acetamid 113 und exo-7-Acetyl-2-(pyridazin-4'-yl)-7-azabicyclo[2.2.1]heptan 112 | 156 |
| exo-2-(Methoxyethenyl)-7-methyl-7-azabicyclo[2.2.1]heptan 114 | 159 |
| exo-7-Methyl-2-pyridazin-4'-yl-7-azabicyclo[2.2.1]heptan 115 | 161 |
| endo-7-Methyl-2-pyridazin-4'-yl-7-azabicyclo[2.2.1]heptan 116 | 162 |
| exo-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl-methanol 122 | 164 |
| exo-7-Acetyl-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl-methanol 121 | 165 |
| exo-7-Acetyl-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl-carbaldehyd 120 | 166 |

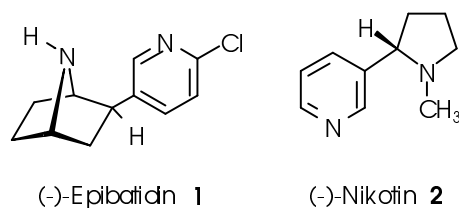
| | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <i>exo</i> -7-Ethyl-7-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-carbonsäuremethylester 125 | 168 |
| <i>exo</i> -7-Ethyl-2-pyridazin-4'-yl-7-azabicyclo[2.2.1]heptan 117 | 169 |
| 2-Oxa-3-azabicyclo[2.2.2]oct-5-en-3-carbonsäurebenzylester 55 | 171 |
| cis-N(4-Hydroxycyclohex-2-enyl)-carbamidsäurebenzylester 133 | 173 |
| N(4-Oxocyclohex-2-enyl)-carbamidsäurebenzylester 54 und N(3-Iod-4-oxocyclohex-2-enyl)-carbamidsäurebenzylester 53 | 175 |
| N(4-Oxo-3-(4'-pyridazinyl)-cyclohex-2-enyl)-carbamidsäurebenzylester 52 | 178 |
| 3-(Trifluormethansulfonyloxy)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-en-8-carbonsäureethylester 62 | 180 |
| 3-(4'-Pyridazinyl)-9-azabicyclo[3.2.1]oct-3-en-8-carbonsäureethylester 18b | 182 |
| 3-(4'-Pyridazinyl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-en 18 | 184 |
| 3-Acetyl-8-azabicyclo[3.2.1]non-2-en-8-carbonsäureethylester 149 | 185 |
| 3-Acetyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-enhydrochlorid 150 | 187 |
| 3,6-Bis-methylsulfanyl-4-tributylstannylpyridazin 142 | 189 |
| 3-(3',6'-Bis-trifluormethyl-pyridazin-4'-yl)-9-azabicyclo[3.2.1]oct-3-en-8-carbonsäureethylester 144 | 190 |
| 3-(3',6'-Bis-trifluormethyl-pyridazin-4'-yl)-9-azabicyclo[3.2.1]oct-3-en 145 | 192 |
| (1R)-2-(Trifluormethansulfonyloxy)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-en-8-carbonsäureethylester 63 | 194 |
| (1R)-2-(4'-Pyridazinyl)-9-azabicyclo[3.2.1]oct-2-en-8-carbonsäureethylester 17b | 196 |
| (1R)-2-(4'-Pyridazinyl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-en 17 | 198 |
| (1R)-2-Acetyl-8-azabicyclo[3.2.1]non-2-en-8-carbonsäureethylester 158 | 200 |
| (1R)-2-Acetyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-enhydrochlorid 86 | 202 |
| (1R)-2-Trimethylsilyloxy -9-azabicyclo[4.2.1]non-2-en-9-carbonsäureethylester 175 | 204 |
| (1R)-4,5,13-Triazatricyclo[8.2.1.0 ^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-13-carbonsäureethylester 66 | 205 |
| (1R)-4,5,13-Triazatricyclo[8.2.1.0 ^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien 21 | 207 |
| (1R)-2-Oxo-9-azabicyclo[4.2.1]non-2-en-9-carbonsäureethylester 61 | 209 |
| (1R)-2-(Trifluormethansulfonyloxy)-9-azabicyclo[4.2.1]non-2-en-9-carbonsäureethylester 64 | 211 |
| (1R)-2-(4'-Pyridazinyl)-9-azabicyclo[4.2.1]non-2-en-9-carbonsäureethylester 16b | 213 |

| | |
|------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Inhaltsverzeichnis | V |
| (1R)-2-(4'-Pyridazinyl)-9-azabicyclo[4.2.1]non-2-en 16 | 215 |
| (1R)-2-Acetyl-9-azabicyclo[4.2.1]non-2-en-9-carbonsäureethylester 181 | 216 |
| (1R)-2-Acetyl-9-azabicyclo[4.2.1]non-2-en 5 | 218 |
| Literaturverzeichnis | 220 |

1.1. Einleitung und Aufgabenstellung

Epibatidin **1**, ein strukturell ungewöhnliches Pfeilgift des ecuadorianischen Frosches *Epipedobatis tricolor* gilt zur Zeit als der Naturstoff mit der höchsten Affinität ($K_i = 8,4 \text{ pM}$) zu nikotinischen Acetylcholinrezeptoren (nAChRen). Seit seiner Entdeckung, Strukturaufklärung, synthetischen Gewinnung und breiter pharmakologischer Charakterisierung als nAChR-Ligand sind nikotinische Acetylcholinrezeptoren als neue und attraktive Targets weltweit in den Mittelpunkt intensiver Forschungsanstrengungen gerückt.¹⁻³ Man erhofft sich aus potenten nAChR-Liganden eine günstige Beeinflussung verschiedener Demenzen wie z.B. der Alzheimer- oder Parkinsonschen Krankheit, von Hirnleistungsstörungen sowie von Depressionen und Psychosen (kognitive Defizite bei Schizophrenen, Grund hier: abnorme Rezeptorproteinvariante), Tourette Syndrom, hyperkinetischem Syndrom (beim Kind und Erwachsenen), familiäre Frontallappen-Epilepsie (Grund hier: abnorme Rezeptorproteinvariante), Tabakabhängigkeit (Modulation von $\alpha 4\beta 2$ nikotinischen Acetylcholinrezeptoren durch Nikotin bewirkt in bestimmten Hirnregionen wie dem limbischen System eine erhöhte Freisetzung von Dopamin im Nucleus accumbens, einem zentralen Gebiet des „reward system“).⁴⁻⁵ Daneben besitzen Epibatidin und andere nAChR-Liganden ausgeprägte nAChR-vermittelte analgetische Eigenschaften; damit werden möglicherweise neue Perspektiven für die Schmerztherapie eröffnet.⁶⁻⁷

Leider verhindert die hohe Toxizität des Epibatidins eine therapeutische oder diagnostische Anwendung dieses höchst potenten nAChR-Liganden. Es gibt aber bereits attraktive Varianten des Naturstoffs mit geringerer Toxizität und verbessertem pharmakodynamischen Profil. Neue synthetische oder partialsynthetische Liganden mit Epibatidin **1** oder Nikotin **2** als Leitsubstanzen zeigen nämlich erfolgversprechende Testergebnisse, werden bereits in klinischen Studien untersucht oder haben gute Aussichten, diagnostisch oder therapeutisch genutzt zu werden.³



Man hat erkannt, daß die Vielfalt der nikotinischen Acetylcholinrezeptoren auch Möglichkeiten eröffnet für Selektivität. Weltweite Untersuchungen verfolgen deswegen das wichtige Ziel, mittels selektiver nAChR-Liganden erwünschte von unerwünschten Wirkungen zu dissoziieren. Als komplizierend erweist sich die Tatsache, daß bisher nicht ganz sicher ist, welche nAChR-Subtypen entscheidend sind für die erwähnten therapeutischen Indikationen, bzw. welche für Phänomene wie Sucht, Hypothermie und andere beobachtete toxische Effekte.⁸

Diejenigen Substanzen, die z. B. eine signifikante Separierung antinoczeptiver von toxischen Effekten aufweisen, interagieren bevorzugt mit ZNS-nikotinischen Acetylcholinrezeptoren ($\alpha 4\beta 2$ -Subtyp), weniger mit ganglionären oder neuromuskulären Subtypen. Erschwerend ist, daß hochaufgelöste 3D-Strukturen der membranständigen nikotinischen Acetylcholinrezeptoren bisher nicht zugänglich sind. Für ein rationales „drug design“ greift man deswegen zwangsläufig, nach wie vor, auf die von Beers und Reich sowie von Sheridan et al. entwickelten, vereinfachten Modellvorstellungen zurück. Nach Sheridans Postulat sind für nAChR-Agonisten und Antagonisten folgende Faktoren wichtig:⁹⁻¹⁰

- A: eine basische protonierbare oder quartäre Stickstofffunktion (z. B. der Pyrrolidinstickstoff des Nikotins)
- B: eine weniger basische Stickstofffunktion (z.B. der Pyridinstickstoff des Nikotins) oder ein Carbonylsauerstoff (z.B. der von Acetylcholin oder Anatoxin-a)
- C: ein sogenannter „dummy point“ (D), der Richtungserfordernisse bezüglich B einschließt; gemeint ist damit der Carbonylkohlenstoff oder das Zentrum des Pyridinrings (s.Abb. 1a), zusätzlich aber auch gerichtete freie Elektronenpaare des Carbonylsauerstoffs oder des Pyridinstickstoffs.

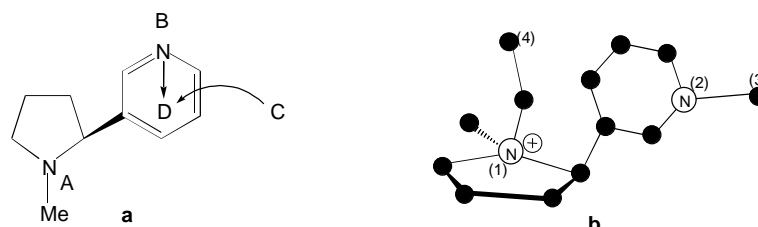
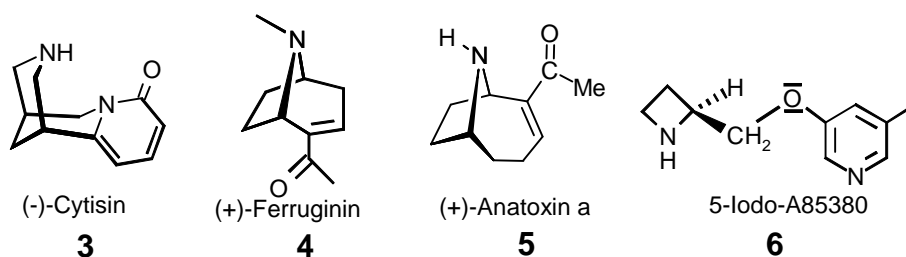


Abb. 1: 3-Punktmodell a nach Sheridan und 4-Punktmodell b nach Holladay

Holladay² hat dieses 3-Punkt-Modell erweitert zu einem 4-Punkt-Modell (s. Abb. 1b). In diesem Modell, als Beispiel ist Nikotin angegeben, sind die pharmakophoren

Elemente (1) und (2) die Stickstoffatome, während die Elemente (3) und (4) Positionen am nAChR-Protein darstellen, die mit (1) und (2) optimal interagieren.

Die Modelle fordern primär einen optimalen Abstand von ca. 4.85 Å zwischen den beiden N-Zentren. Nach Kenntnis des sehr viel stärker wirksamen Epibatidins ($K_i = 8,4 \text{ pM}$) wurde von Glennon et al.¹¹ vorgeschlagen, daß die optimale N-N-Distanz für hochaffine nAChR-Liganden höher liegen sollte, nämlich bei ca. 5.54 Å. Die hier dargelegten Pharmakophor-Modellvorstellungen lassen sich gut auf mehr oder weniger stark wirksame Naturstoffe wie Epibatidin **1**, Nikotin **2**, Cytisin **3**, Ferruginin **4** und Anatoxin-a **5** anwenden. Diese interagieren bekanntlich mit hoher Affinität mit dem neuronalen nAChR- $\alpha 4\beta 2$ -Subtyp. Dementsprechend können alle genannten Alkaloide prinzipiell als Leitsubstanzen angesehen werden; gemeinsam ist ihnen jedoch eine zu geringe Selektivität (Cytisin galt bis vor kurzem allein als Subtyp-selektiv für $\alpha 4\beta 2$, bis Substanz **6** [5-Iodo-A-85380] publiziert wurde¹²⁻¹³), da sie häufig mit verschiedenen nAChR-Subtypen in Wechselwirkung treten, periphere eingeschlossen. Deswegen erweisen sich alle als toxisch. Erfolgreiche Bemühungen unter Anwendung moderner Prinzipien der medizinischen Chemie haben in den letzten Jahren zu Fortschritten geführt und das pharmakodynamische Profil von nAChR-Liganden evident verbessert. Heute stehen deswegen Wirkstoffe zur Verfügung, die sich teils in klinischer Prüfung befinden, teils als aussichtsreiche Kandidaten für präklinische Tests zur Anwendung gegen Hirnleistungsstörungen bzw. Altersdemenz¹⁴ angesehen werden.

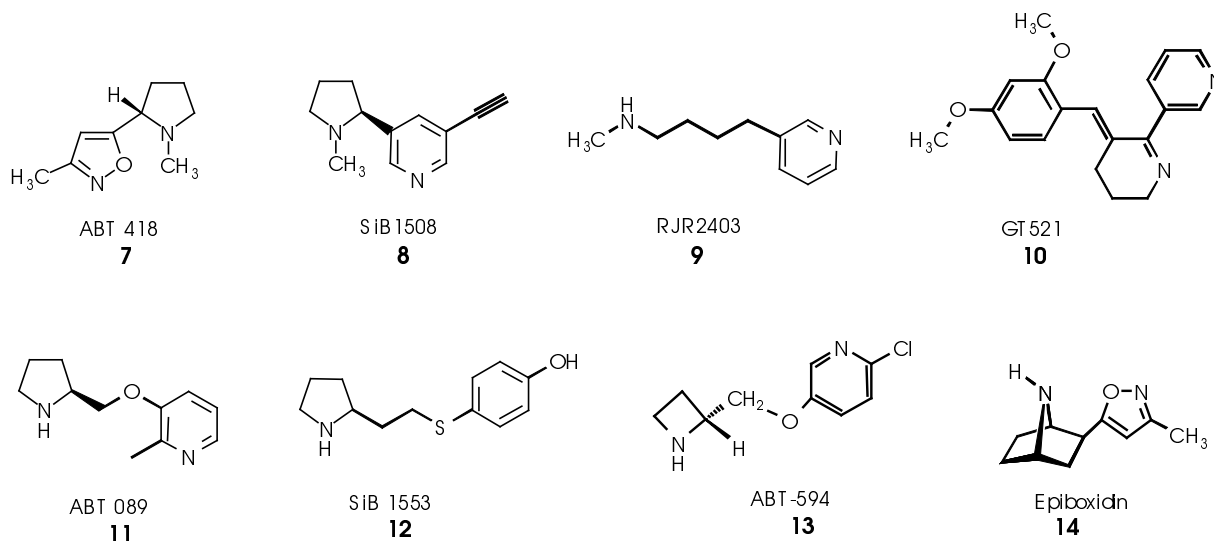


Interessante Perspektiven bieten z.B. zwei Varianten des Nikotins:

1) ABT-418 **7**

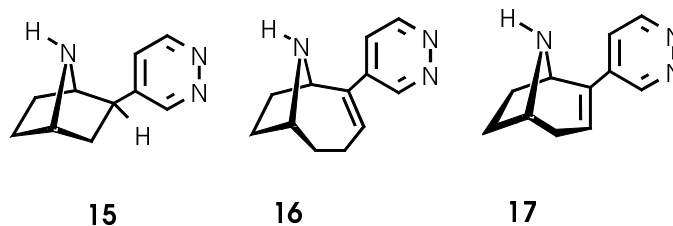
Diese Substanz hat sich in vorläufigen Studien bei Alzheimer Demenz als nicht geeignet erwiesen, der Grund ist nicht publiziert. Es gibt jetzt eine etwas vielversprechendere Studie¹⁵ mit ABT-418 bei Erwachsenen, die unter Aufmerksamkeitsstörungen leiden.

2) SIB-1508 **8** wird als hoffnungsvoller Arzneistoff-Kandidat gegen Alzheimer bzw. gegen die Parkinsonsche Krankheit angesehen.¹⁶

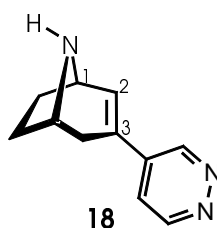


Auch Wirkstoffe wie RJR-2403 **9**, GT-521 **10**, ABT-089 **11** und SIB-1553 **12** sind erwähnenswert, da sie klinisch als Therapeutika von Alzheimerscher Krankheit und von kognitiven Defiziten untersucht werden.³ Ein besonderer Fortschritt scheint mit ABT-594 **13**¹⁷ verbunden zu sein. Das ist ein in der Entwicklung stehendes, hochpotentes, oral applizierbares, nicht opioides Breitspektrum-Analgetikum, dessen antinociceptive Eigenschaften nAChR-vermittelt (vermutlich durch den $\alpha 4 \beta 2$ -Subtyp) sind. Charakteristisch für ABT-594 ist eine 3-Pyridylether-Struktur mit einem nicht N-substituierten Azetidinring. Maßgeblich für die hohe analgetische Potenz ist ein chloresubstituierter Pyridinring. Die R-Konfiguration an C-2 des Azetidins ist offensichtlich verantwortlich für den verbesserten therapeutischen Quotienten; ein vergleichbar günstigeres pharmakodynamisches Profil hat man auch schon bei Epiboxidin **14**, einer Epibatidinvariante mit Isoxazolsubstituenten anstelle des Chloropyridins, beobachten können.

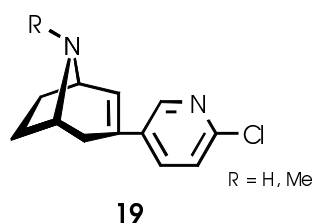
Im Rahmen dieser Arbeit sollten unter Anwendung des Prinzips der Bioisosterie neue Pyridazin-substituierte Bioisostere des Epibatidins vom Typ **15**, des (+)-Anatoxin-a vom Typ **16** und des (-)-Ferruginins vom Typ **17** synthetisiert werden, in der Hoffnung, daß diese neuartigen Liganden möglicherweise selektiv mit zentralen $\alpha 4 \beta 2$ -nikotinischen Acetylcholinrezeptoren interagieren und möglichst geringe Affinitäten zu ganglionären oder neuromusculären nAChR-Subtypen aufweisen.



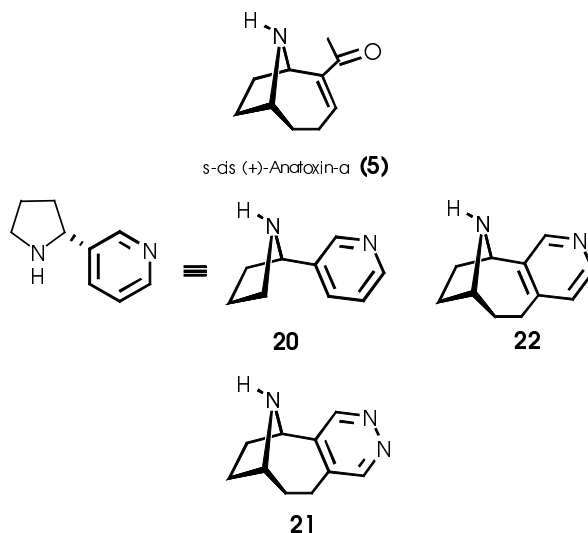
Zudem sollte das 8-Azabicyclo[3.2.1]oct-2-enskelett auch in 3-Positon mit einem Pyridazinkern zu **18** substituiert werden.



Dieses ist als Grundgerüst für nAChR-Agonisten bisher nicht untersucht worden. Rádl¹⁸ beschrieb kürzlich die Synthese von **19**, eine Variante von **18**, mit einem Chlorpyridin-Pharmakophor; diese Substanz zeigte eine hohe Affinität am nAChR ($IC_{50} = 1.8 \text{ nM}$ für $R = \text{Me}$ und $IC_{50} = 1.7 \text{ nM}$ für $R = \text{H}$).



Ein Pyridazin-anelliertes Bioisoster **21** des (+)-Anatoxins-a **5** kombiniert mit (\pm)-Nor-nikotin sollte schließlich zu einem Pyridazino[3,4-b]homotropan führen, das analog dem bekannten PHT (Pyrido[3,4-b]homotropan) **22**¹⁹ konformativ fixiert ist.



1.2. Syntheseplanung

Die Planung einer Synthese erfordert eine kritische vergleichende Bewertung alternativer Reaktionssequenzen, die ausgehend von rationell herstellbaren Edukten zu der gewünschten Struktur führen.

Das Ziel der synthetischen Analyse ist es, mögliche Wege zur Zielverbindung zu erkennen und eine geeignete Sequenz von Syntheseschritten zu entwickeln.

Als „Werkzeugkasten“ steht der umfassende Katalog von Reaktionen und die damit verbundene Information über Sachverhalte wie wechselseitige Reaktivität und Stereochemie zur Verfügung. Schutzgruppen und Syntheseäquivalente können als taktische Synthesewerkzeuge betrachtet werden.

Ein Syntheseplan beginnt in der Regel mit der retrosynthetischen Analyse:

Unter Zugrundelegung realistischer Reaktionswege wird das Zielmolekül schrittweise in immer einfachere Verbindungen zerlegt, bis Moleküle erreicht werden, die als Ausgangsmaterialien in Betracht kommen. Das Erkennen der Bindungsbruchstellen ermöglicht die Zerlegung des Moleküls in Schlüsselintermediate. Die Bindungsbrüche sind formal Rückreaktionen von Syntheseschritten.

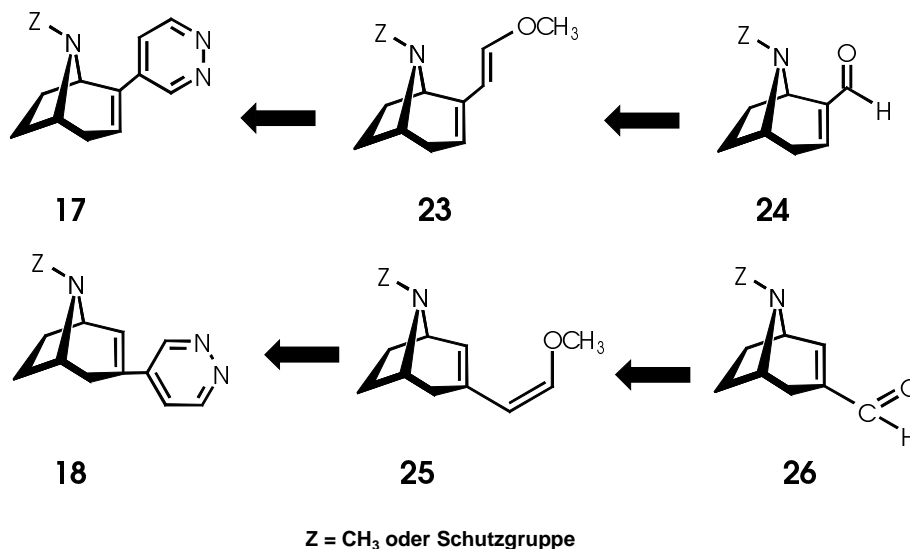
Eine lineare Synthese baut die Verbindung Schritt für Schritt aus einem einzigen Edukt auf, eine konvergente Synthese verknüpft zwei oder mehrere Schlüsselintermediate erst in einem späteren Stadium der Synthese. Da die konvergente Synthese das Zielmolekül auf mehreren parallelen Wegen angeht, ergeben sich folgende Vorteile:

1. gleichzeitiges Bearbeiten von mehreren Ästen,
2. die Trennprobleme sind vermindert,
3. die Schutzgruppentechnik vereinfacht sich,
4. die Gesamtlänge der Synthese verkürzt sich.

Nach der Strategie müssen die Details der Einführung und Umwandlung von funktionellen Gruppen berücksichtigt werden, dabei spielen Schutzgruppen und Synthese-Äquivalente eine entscheidende Rolle. Eine einzige Schwachstelle bei der Planung und Analyse kann zum Verlust der Investitionen und Mühe in die vorangehenden Stufen der Synthese führen. Dennoch kann auch die beste Planung das Auftreten unerwarteter Probleme nicht ausschließen; die Kreativität und das Durchhaltevermögen des Durchführenden werden erneut strapaziert, um die unerwarteten Hindernisse zu überwinden.

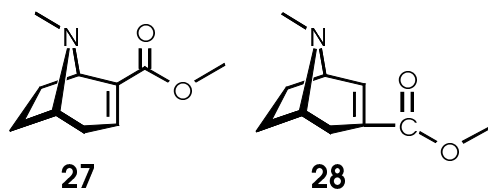
1.2.1. Lineare Synthesen

Ein Syntheseziel dieser Arbeit war die Verknüpfung eines Pyridazinkerns mit dem Tropansystem wie in den konstitutionsisomeren Azabicyclen **17** und **18**. Veranschaulicht in der retrosynthetischen Analyse zur Gewinnung der Zielmoleküle **17** und **18** erwiesen sich die Enolether **23** und **25** als Schlüsselintermediate:



Die Enolether **23** und **25** könnten als elektronenreiche Dienophile in einer [4+2]-Cycloaddition mit inversem Elektronenbedarf eingesetzt werden – ein Syntheseprinzip, das sich zur Gewinnung des gewünschten Pyridazinringes als Baustein der Zielverbindungen **17** und **18** besonders eignet.²⁰

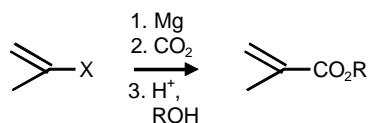
Weitere Schlüsselintermediate sind die Aldehyde **24** und **26**; diese könnten mit Hilfe einer Wittig-Olefinierung in die gewünschten Enolether **23** und **25** transformiert werden. Eine Literaturrecherche ergab, daß lediglich der Ester **27**²¹ aus leicht verfügbaren Edukten synthetisiert worden ist, **28** ist unbekannt.



Der Aldehyd **24** ließe sich dann direkt aus dem Ester **27** (mit Dibal-H) oder zweistufig über die Syntheseschritte Ester \Rightarrow Alkohol \Rightarrow Aldehyd generieren.

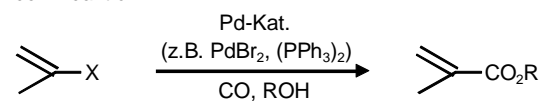
Der Ester **28** wäre vorteilhaft aus Alkenylhalogeniden oder Alkenyltriflaten (**29**) z.B. via Grignard- oder Heckreaktion darstellbar, wie in Abb. 2 veranschaulicht:

Grignard-Reaktion

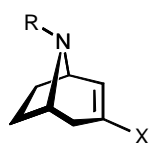


X = Br, I

Heck-Reaktion



X = Br, I, OTf



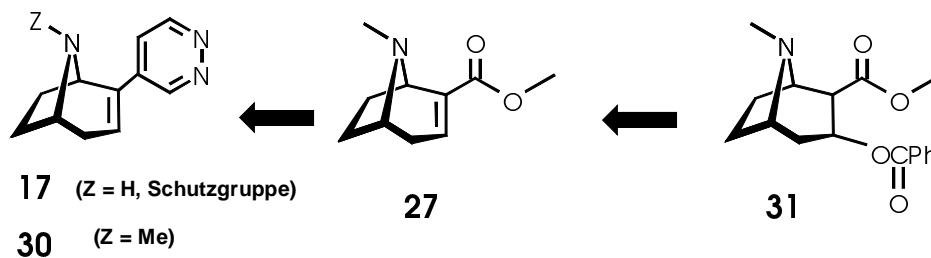
X = Br, I, OTf

R = H, CH₃,
CO₂-Alkyl

29

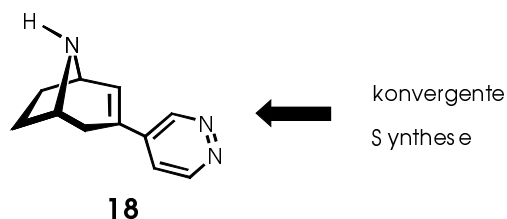
Abb. 2: Alkenylester via Grignard- oder Heckreaktion

Die entsprechenden Alkenylhalogenide bzw. -triflate (**29**) waren ebenfalls literatur-unbekannt.

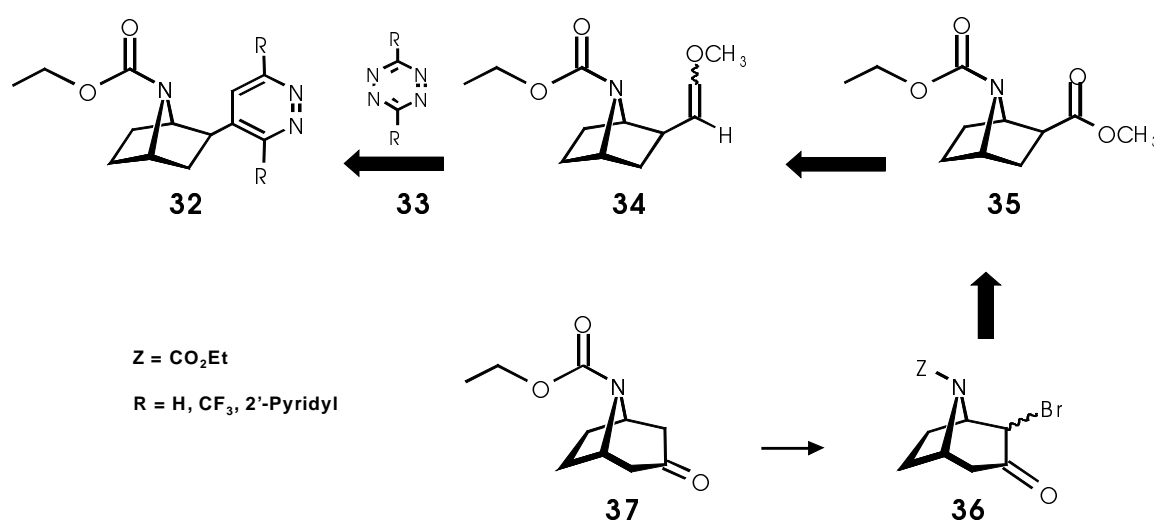


Der Ester **27**²¹ ist problemlos enantiomerenrein aus natürlichem Cocain **31** zu gewinnen; daher sollte zuerst die Synthese zum (-)-Ferruginin-Analogon **17** bzw. **30** getestet werden.

Für das Isomer **18** sollte die Möglichkeit einer konvergenten Synthese geprüft werden, wodurch sich die Anzahl der Syntheseschritte verringert.

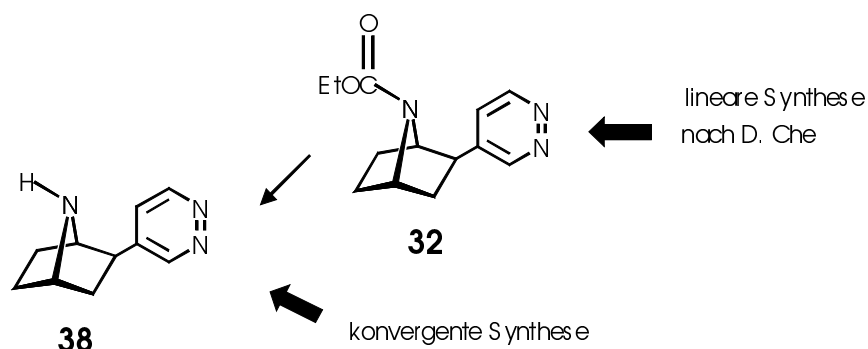


Für das Pyridazin-substituierte Epibatidin **32** existiert bereits eine erfolgreiche lineare Synthese; sie wurde von Che²² vorgestellt.

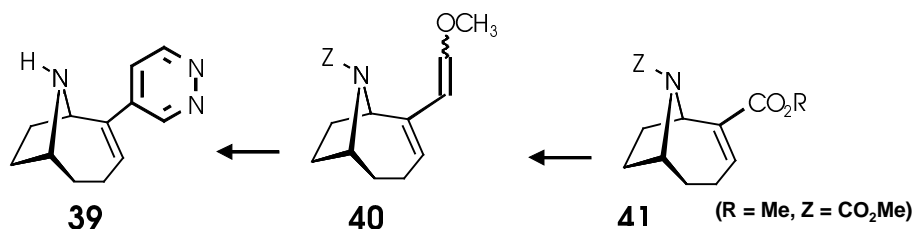


Retrosynthetisch verläuft die Synthese, wie schon erwähnt, über ein elektronenreiches Dienophil (Enolether **34**), das mit 1,2,4,5-Tetrazinen (**33**) in einer Diels-Alder-Reaktion mit inversem Elektronenbedarf zu Pyridazinen **32** führt. Der Enolether **34** wurde aus dem entsprechenden Aldehyd mittels Wittig-Olefinierung gewonnen. Den Aldehyd erhielt Che indirekt aus dem Ester **35** nach Reduktion zum Alkohol und anschließender Swern-Oxidation. Den exo-positionierten Ester **35** lieferte die Favorskii-Ringkontraktion des Brom-substituierten 3-Tropanons **36**, das problemlos aus **37** erhältlich ist. Aufwendig verlief die Separierung des endo-ständigen Esters, ein Nebenprodukt der Favorskii-Reaktion. Diese Synthesefolge konnte bis zum N-geschützten Pyridazin-substituierten Epibatidinanalogon **32** erfolgreich realisiert werden. Schwierigkeiten traten beim Entschützen auf. Deswegen sollten neu zu entwickelnde Entschützungsbedingungen zur

Zielverbindung **38** führen, oder, wenn dies nicht erfolgreich war, mit Hilfe einer konvergenten Synthese dieser Entschützungs Schritt vermieden werden.



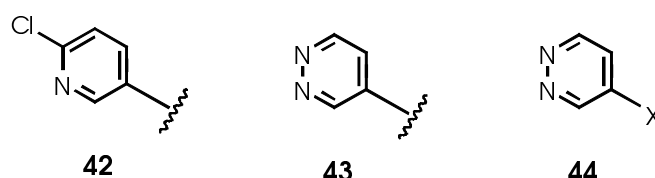
Für das Pyridazin-substituierte Bioisoster des (+)-Anatoxin-a **39** gilt Analoges wie für das 3-substituierte Tropenderivat **18**. Zwar wurde der α,β -ungesättigte Ester **41** bereits beschrieben,²³ die mehrstufige Synthese zum 9-Azabicyclo[4.2.1]nonangerüst war aber extrem aufwendig.



Die Planung einer konvergenten Synthese könnte dazu beitragen, Aufwand und Zeit zu sparen.

1.2.2. Konvergente Synthesen

Die retrosynthetischen Analysen für die konvergenten Synthesen ergaben Bindungsbruchstellen zwischen dem Pyridazin und den Azabicyclen. Analog zum 2-Chlorpyridinrest müsste die Bindung in 4-Position des Pyridazinrests geknüpft werden.



Die Anwendung einer Heckreaktion scheitert an der Verfügbarkeit eines in 4-Position (**44**, **X** = Cl, Br, I, OTf) monofunktionalisierten Pyridazins. In Vorversuchen wurde überprüft, ob eine Heckreaktion zwischen 3,6-Dichlor-4-iod-pyridazin (**48**) und einem Alken unter verschiedenen Bedingungen realisierbar ist (3,6-Dichlor-4-iodpyridazin wurde aus 3,6-Dichlorpyridazin (**45**) hergestellt²⁴), gemäß Abb. 3:

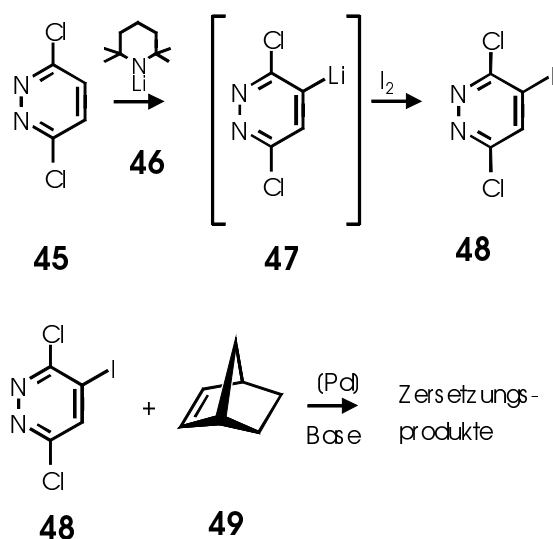


Abb. 3: Versuchte Heck-Reaktion mit **48**

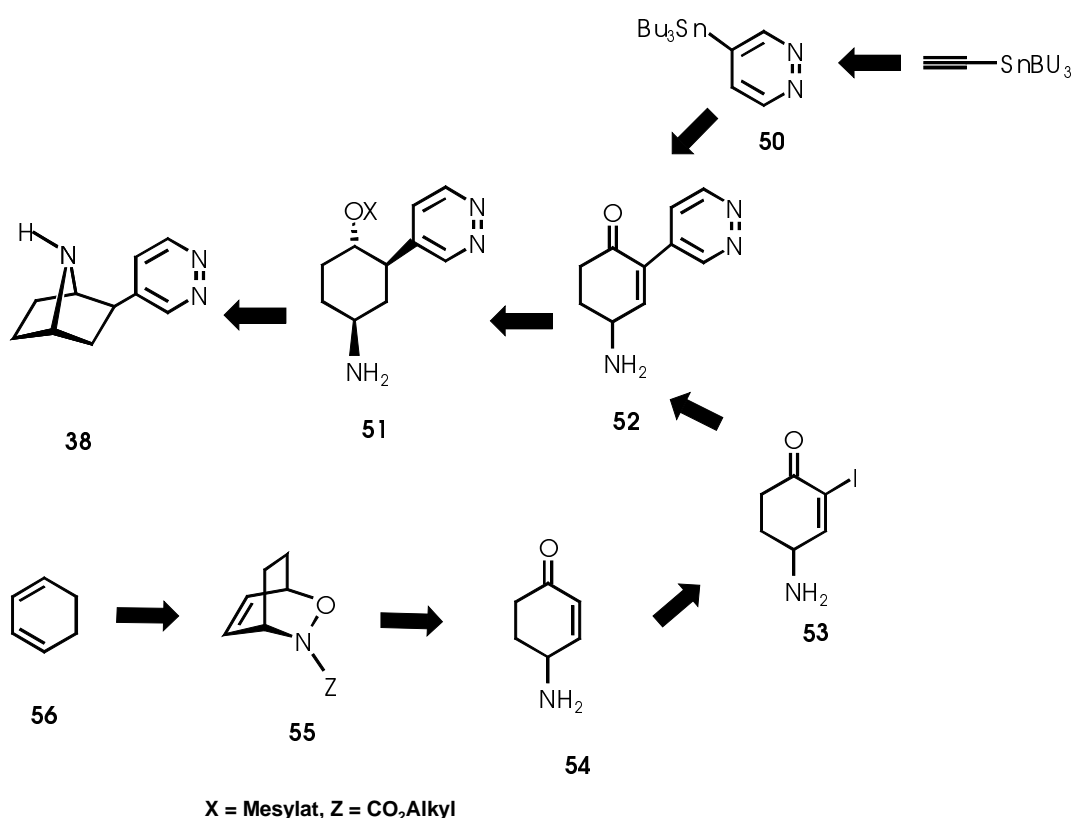
Bei Einsatz von verschiedenen Katalysatorkombinationen (Übersicht²⁵) beobachtete man ausnahmslos Zersetzung der Reaktanden; die Zersetzung des Edukts **48** wird wahrscheinlich durch die leicht eintretende Substitution der Halogenreste eingeleitet (S_{NAr}).

Die Möglichkeit einer Stille-Kupplung wurde durch die gelungene Synthese von 4-Tributylstannyl-pyridazin **50**²⁶ in Erwägung gezogen. Als „carbanionische“

Komponente werden in der Stille-Kupplung Aryl-, Hetaryl- und 1-Alkenylstannane genutzt.²⁷ Die Vorteile der Stille-Kupplung liegen in ihrer Regiospezifität und der Stabilität der Stannane begründet, als nachteilig erweist sich die Toxizität der Stannane.²⁸

Mit einer Epibatidin-Synthese von Johnson et al.²⁹ als Vorbild sollte eine konvergente Synthese, ausgehend von 1,3-Cyclohexadien auf der einen Seite und von Acetylen auf der anderen Seite, mit einer Stille-Kupplung als essentiellen Schritt zum Pyridazin-substituierten Bioisoster des Epibatidins führen. Bei Erfolg der Test-Kupplung wäre diese auf ähnliche Systeme übertragbar.

In der retrosynthetischen Analyse ergibt sich der Aufbau des 4-stannylsubstituierten Pyridazins **50** aus Tributylstannylacetylen und Tetrazin mittels inverser Diels-Alder-Reaktion und der α -Iodenonkomponente **53**, die nach reduktiver Spaltung der N-O-Bindung des Diels-Alder-Addukts **55** aus 1,3-Cyclohexadien **56**, Oxidation und nachfolgender Iodierung erhältlich ist.



Bei Erfolg der Stille-Kupplung müßte das Keton **52** zum Allylalkohol reduziert werden, hydriert und nach Schutzgruppenabspaltung das trans-1,4-Aminomesylat **51** nach

Separierung von Isomeren zum Pyridazin-substituierten Bioisoster **38** des Epibatidins cyclisiert werden.

Bei der konvergenten Synthese der Pyridazin-substituierten Tropene **17** und **18** (**57** in Abb. 4) oder des Bioisosters des Anatoxins-a **39** (**57** in Abb. 4) werden Alkenyltriflate **58** als Reaktionspartner favorisiert, deren allgemeine Synthese aus entsprechenden Ketonen **59** gut etabliert ist.³⁰

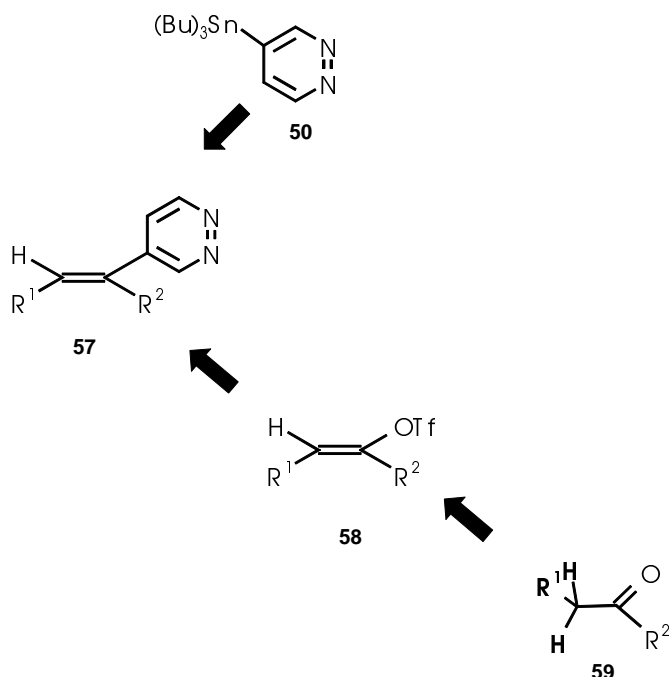
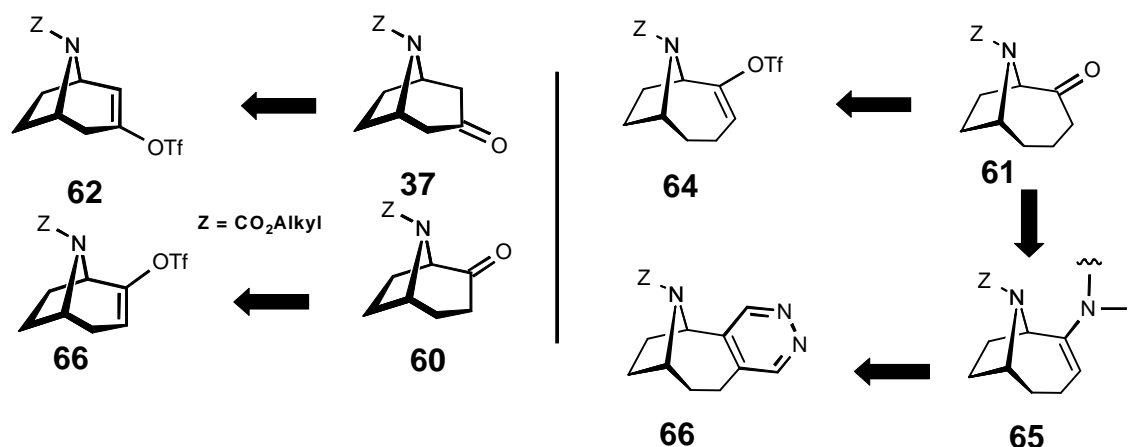


Abb. 4: Allgemeine konvergente retrosynthetische Analyse zu 4'-Pyridazinylalkenen

Die entsprechenden Ketone **37** und **60** sind literaturbekannt,³¹ für das Keton **61** müssten noch verbesserte Synthesewege entwickelt werden, die dieses rationell und ökonomisch günstig verfügbar machen.



Das Keton **61** ist gleichzeitig Precursor für das bisher unbekannte Pyridazino[3,4-b]homotropan **66**, das nach Überführen des Ketons ins Enamin mittels einer invers gesteuerten Diels-Alder-Reaktion synthetisierbar sein dürfte.

Nach der Kupplung müßte noch die Entschützung zum Amin erfolgen; die Reaktionsbedingungen dürften je nach Substrat verschieden sein und müssten individuell angepaßt werden.

Es sollte noch erwähnt werden, daß die Alkenyltriflate **62**, **64** und **66** nicht nur für metallkatalysierte Kreuzkupplungen hervorragende Reaktionspartner darstellen, sondern auch für eine ganze Reihe anderer Reaktionen (Übersicht Ritter³⁰), die die Substitution verschiedenster bioisosterer Liganden erlauben.

1.3. Lineare Synthesen zu Bioisosteren des (-)-Ferruginins

1.3.1. (1R,5S)-Anhydroecgoninmethylester: ein wichtiger Synthesebaustein für Bioisostere von unnatürlichem (-)-Ferruginin

Die beiden Enantiomeren des Anhydroecgoninmethylesters **(1S)-27** und **(1R)-27** können aus synthetisch hergestelltem racemischen (1R/S)-3-Tropanon-2-carbonsäuremethylester **67** nach der im folgenden Schema veranschaulichten Synthesestrategie gewonnen werden,³² die eine Enantiomerentrennung mit L-Weinsäure einschließt.

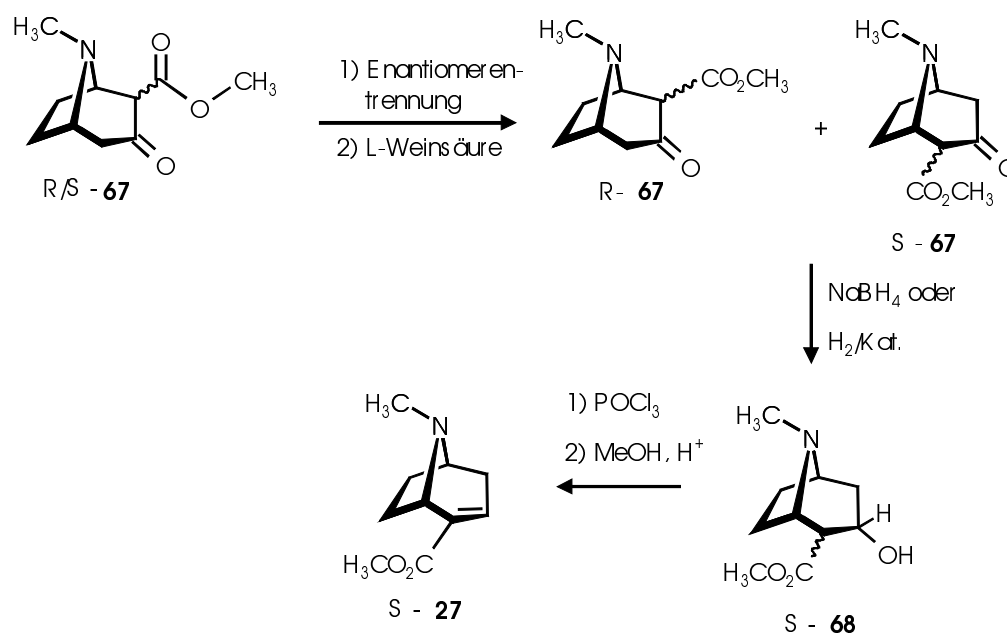
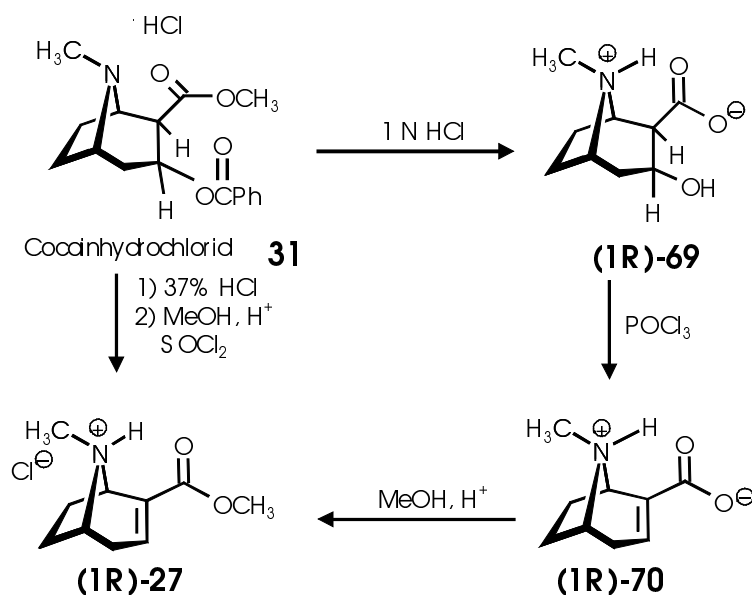


Abb. 5: Asymmetrische Synthese von **(1S)-27**

Im Gegensatz dazu ermöglicht der „chiral pool“ der Natur die Generierung von enantiomerenreinem (1R)-Anhydroecgoninmethylester **(1R)-27**. Ausgangssubstanz ist natürliches Cocainhydrochlorid **31**, das aus konfiszierten Beständen der Drogenszene stammt.

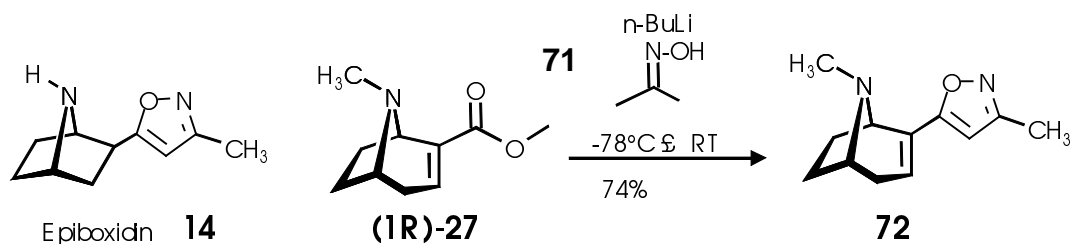


Die Gewinnung von (1R)-Anhydroecgonin **70** durch Behandeln von Cocainhydrochlorid **31** mit rauchender 37% Salzsäure erfolgt je nach „Drogenqualität“ in mehr oder minder hoher Ausbeute (60-98%). Abweichend von der Literaturvorschrift³³ mit der 3-stufigen Synthesefolge **31** \Rightarrow **69** \Rightarrow **70** \Rightarrow (1R)-**27** ließ sich Anhydroecgoninmethylester (1R)-**27** durch Reaktion von **70** mit Methanol/Thionylchlorid gewinnen. Das dabei erhaltene 1R-Anhydroecgoninmethylesterhydrochlorid (1R)-**27** • HCl (Ausbeute 98%) mußte anschließend sorgfältig in die Base umgewandelt werden. Die höchsten Ausbeuten (>95%) erhielt man z.B. nicht nach Alkalisieren der wäßrigen Lösung des Salzes und Ausschütteln der so freigesetzten Base mit organischem Lösungsmittel, sondern durch säulenchromatographische Separierung unter Anwendung eines basischen Elutionsmittels (s. Exp. Teil).

(1R)-Anhydroecgoninmethylester (1R)-**27** diente bisher hauptsächlich als Edukt zur Gewinnung von Cocainanaloge mit Phenylsubstituenten in 3 β -Position, potentielle Dopaminagonisten.³⁴ Zudem wurde diese Substanz auf ihre Fähigkeit geprüft, als Ligand mit nAChR in Wechselwirkung zu treten; entsprechende Tests waren nicht vielversprechend. Die leichte Hydrolysierbarkeit der Estergruppe ließ die Vermutung aufkommen, daß andere, weniger labile Pharmakophore in 2-Position des bicyclischen Tropansystems geeignetere nAChR-Liganden mit stärkerer Affinität hervorbringen. Analog dem Epiboxidin **14**, eines Bioisosteres des Epibatidins, bei dem der chloresubstituierte Pyridinring des Epibatidins durch einen Isoxazolring ersetzt ist und mit dem ein verbesserter therapeutischer Quotient sowie ein günstigeres pharmakodynamisches Profil erzielt werden konnte, lag die Idee nahe,

die Esterfunktion im Anhydroecgoninmethylester **(1R)-27** durch ein Isoxazol-Pharmakophor zu ersetzen.

Mit der bei der Synthese von Epiboxidin³⁵ bewährten Synthesestrategie: Umsetzung des entsprechenden Esters mit Acetonoxim (71)/*n*-BuLi bei -78°C erhielt man in guten Ausbeuten den entsprechenden potentiellen Liganden, bei dem formal das Acetylpharmakophor des Toxins (-)-Ferruginin durch einen Isoxazolring ersetzt ist.



Die spektroskopischen Daten des als Hydrogenoxalatsalz in kristalliner Form erhaltenen (-)-Ferruginin-Bioisosteren **72** waren im Einklang mit der erwarteten Konstitution. Eine Besonderheit im ^1H -NMR-Spektrum des Oxalatsalzes von **72** war, daß durch Aufnahme des Spektrums in D_2O die Inversion am Stickstoff im NMR-Spektrum bei Raumtemperatur sichtbar ist (SEL = slow exchange limit, s. S. 30).

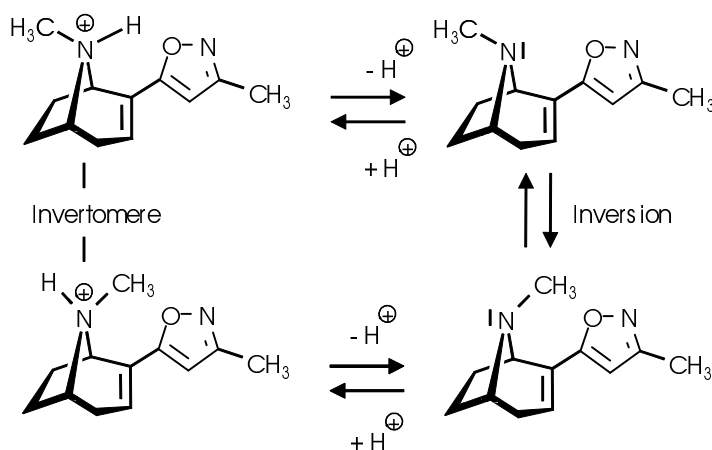
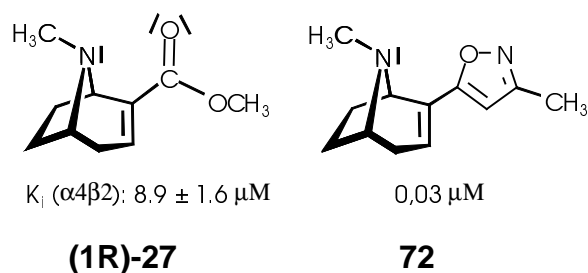


Abb. 6 : pH-abhängiger Inversionsprozeß am protonierten Stickstoff von **72**

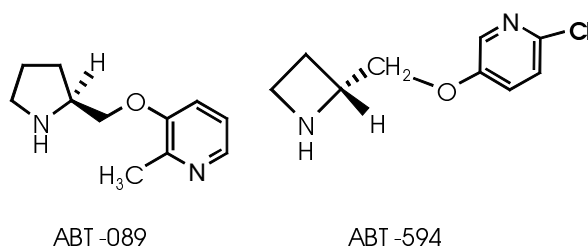
Wie in Abbildung 6 veranschaulicht, ist der Inversionsprozeß pH-abhängig; in Gegenwart von Säure wird der Prozeß verlangsamt. Im Gegensatz zu D_2O als Solvens kann man in CD_3OD das Auftreten von getrennten Signalen für die Invertomeren nicht beobachten.

Interessant ist ein Vergleich der für die Affinität zum $\alpha 4\beta 2$ -nAChR gemessenen K_i -Werte.

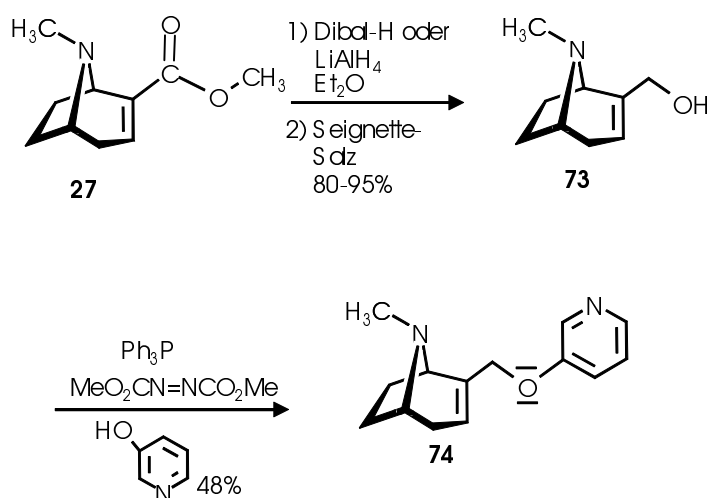


Dieser zeigt, daß der Austausch des Methylesterpharmakophors durch den Methylisoxazolrest eine Steigerung der Affinität um den Faktor 300 bewirkt.

Da sich 3-Pyridylether vom Typ ABT-089 oder ABT-594 als hochpotente nAChR-Liganden erwiesen haben,¹⁷ war es naheliegend, auch Ferruginin-Analoga dieses Typs zu synthetisieren und sie „in vitro Tests“ zu unterziehen.

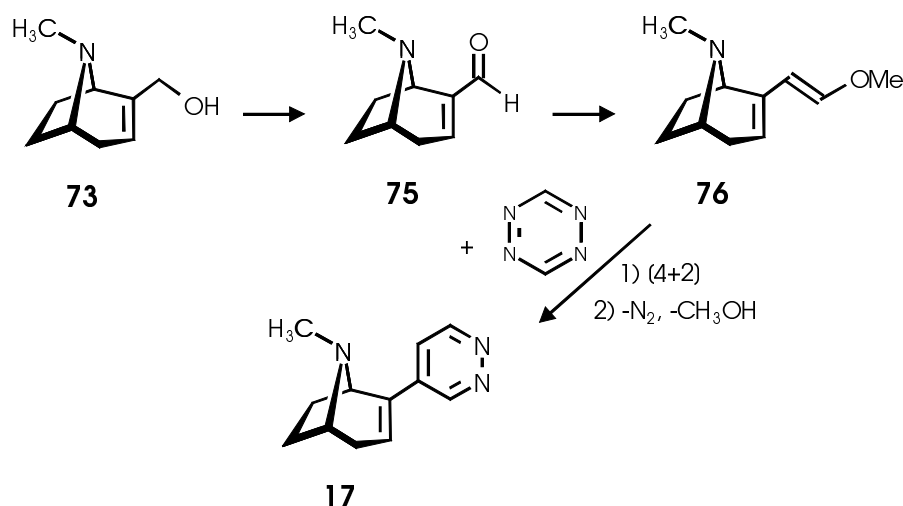


Die dafür notwendige Reduktion der Estergruppe unter Erhalt der C=C-Doppelbindung gelang sowohl mit Dibal-H als auch mit LiAlH_4 (s. Exp. Teil) Die Aufarbeitung mit Seignettesalz zur Komplexierung der Al^{3+} -Kationen garantierte hohe Ausbeuten des Carbinols **73** von >80%.



Der durch Reduktion entstandene allylische Alkohol **73** konnte mittels einer Mitsunobu-Reaktion³⁵ in den entsprechenden Pyridylether **74** bzw. dem entsprechenden Oxalatsalz umgewandelt werden. Der Pyridylether **74** zeigt allerdings keine Affinität an nAChRen. Anscheinend ist der N-N-Abstand bereits zu groß, als daß er den Anforderungen entspricht.²

Eine Möglichkeit, Pyridazine als bioisostere Pharmakophore einzuführen, müßte durch Oxidation des Allylalkohols **73** zum entsprechenden Aldehyd **75** und nachfolgender Wittigreaktion zum dienophilen Enolether **76** gelingen, der mit Tetrazin glatt [4+2]-Cycloaddition eingehen sollte; nach N₂- und CH₃OH-Eliminierung sollte das Pyridazin-substituierte Bioisoster des Ferruginins entstehen.



Diese Synthesestrategie wird zugunsten der Tebbe-Reaktion verworfen, mit deren Hilfe man auf elegante Weise in einstufiger Reaktion aus dem Ester den entsprechenden Enolether gewinnen kann, als geeignetes Dienophil für eine invers gesteuerte [4+2]-Cycloaddition mit 1,2,4,5-Tetrazin.

1.3.2. Die Tebbe-Reaktion: Eine bislang ungenutzte Synthesemethodik zur Generierung von Enolethern und deren Umwandlung zu Pyridazinen durch Diels-Alder-Reaktion mit inversem Elektronenbedarf

Die retrosynthetische Analyse für das Pyridazin-substituierte Bioisoster **17** des (-)-Ferruginins verdeutlicht die im Arbeitskreis Seitz etablierte Synthesestrategie unter Anwendung des Prinzips „lineare Synthese“ (Abb. 7). Schlüsselschritt ist eine Diels-Alder-Reaktion mit inversem Elektronenbedarf: Der Enolether **76** dient als elektronenreiches Dienophil, das mit 1,2,4,5-Tetrazinen als elektronenarmen Diaza-diensystemen reagiert und nach [4+2]-Cycloaddition, N₂- und Methanoleliminierung zu interessanten Pyridazin-substituierten Bioisostere des (-)-Ferruginins führt.

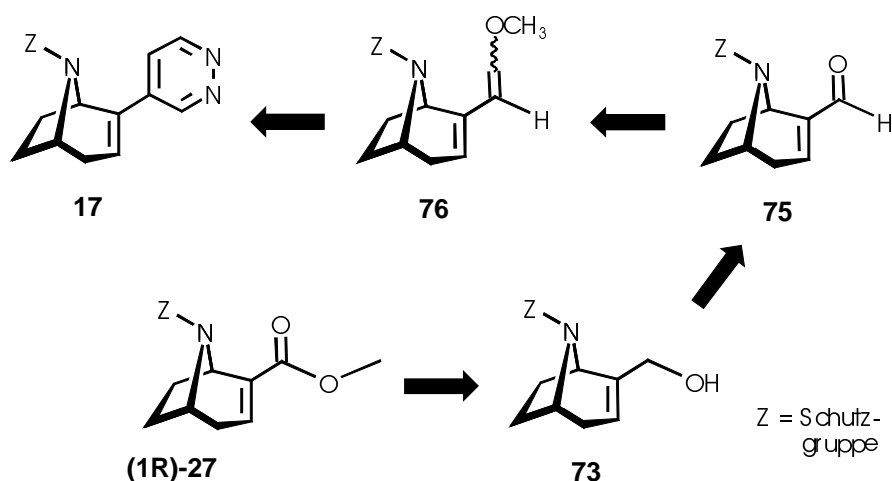


Abb. 7: Lineare retrosynthetische Analyse für Pyridazin-substituierte Bioisostere des (-)-Ferruginins

Gut zugängliches Edukt ist der bereits bekannte, enantiomerenreine (-)-Anhydroecgoninmethylester **(1R)-27**. In der Vergangenheit hat sich herausgestellt, daß 3,6-substituierte Pyridazine bei der biologischen Wertbestimmung eine weit geringere nAChR-Affinität aufwiesen,²² als unsubstituierte; deshalb sollte die „inverse“ Diels-Alder-Reaktion im letzten Syntheseschritt mit unsubstituiertem 1,2,4,5-Tetrazin durchgeführt werden. Die im vorletzten Schritt geplante Wittig-Reaktion zum Enolether (s. o.) kann nur mit dem entsprechenden Aldehyd und nicht mit dem Ester erfolgen. Die direkte allgemeine Umwandlung vom Ester zum Aldehyd mit Dibal-H ist zwar beschrieben worden,³⁷ liefert aber unsaubere Produkte und ist schlecht reproduzierbar. Die Reduktion mit LiAlH₄ oder Dibal-H kann mit einem Überschuß

der Reagenzien durchgeführt werden; mit Hilfe einer DC-Kontrolle und evtl. Nachdosieren der Reduktionsmittel kann eine vollständige Reduktion erreicht werden (s. auch Kap. 1.3.1 S. 20: Red. d. (-)-Anhydroecgoninmethylesters). Die Oxidation des Alkohols **73** zum Aldehyd **75** könnte unter sehr milden Bedingungen nach Swern³⁸ erfolgen, die geschützte Aminfunktion wird in der Regel toleriert. Bei der Syntheseplanung wird die Wittig-Reaktion oft als kritisch gesehen, weil geringste sterische Beeinträchtigungen zu starken Ausbeuteverlusten führen. Zudem verursachen die stark basischen Bedingungen bei Anwesenheit eines asymmetrischen Zentrums mit acidem Proton oft Racemisierung.

Beide Gefahren bestehen bei Anwendung der in Abb. 7 dargestellten Strategie nicht und da bei der Syntheseplanung keine Komplikationen erkennbar sind, dürfte die Synthese wie veranschaulicht durchführbar sein.

Eine wesentlich rationellere Synthesestrategie zum Pyridazin **17** bietet die Tebbe-Reaktion,³⁹ mit ihr als Schlüsselschritt verkürzt sich die Synthesefolge drastisch, denn sie erlaubt eine direkte Umwandlung vom Ester **(1R)-27** zum Enolether **77** (s. Abb. 8), die als kritisch anzusehende Wittig-Olefinierung im vorletzten Schritt der zuvor diskutierten Synthesefolge erübrigt sich und die Positionierung des (+)-M-Substituenten (-OCH₃) des Enolethers ist für das Gelingen der „inversen“ Diels-Alder-Reaktion nicht relevant. Zudem ließ sich in einem Vorversuch [100 mg Tetrazin wurde in einer Lösung aus 1 mL N-Ethylmorpholin und 5 mL Toluol 2 d unter Rückfluß erhitzt] feststellen, daß das Tetrazin weitestgehend inert gegenüber einem tert. Amin ist. Für die Syntheseplanung ist diese Erkenntnis wichtig, weil jetzt auf eine Schutzgruppe für den Aminstickstoff verzichtet werden kann („die beste Schutzgruppe ist keine Schutzgruppe“).

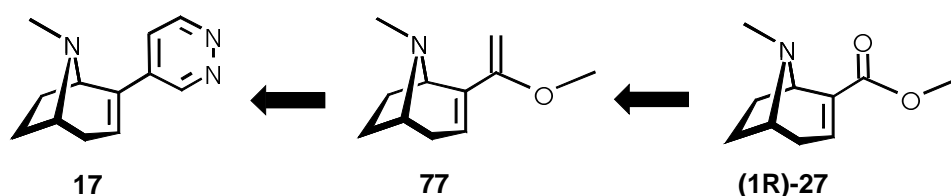
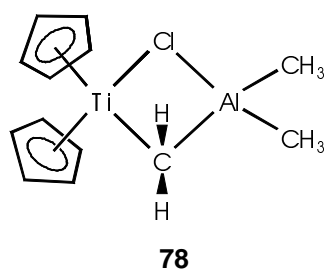


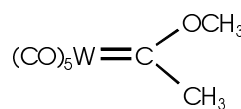
Abb.8: *Lineare retrosynthetische Analyse für Pyridazin-substituierte Bioisostere des (-)-Ferruginins bei Anwendung der Tebbe-Reaktion*

Das Tebbe-Reagenz gehört zu den Übergangsmetall-Carbenkomplexen, die sich formal durch Ersatz von Kohlenmonoxid in einem Metallcarbonyl durch ein Singulett-

Carben ableiten. Das gefüllte sp^2 -Orbital des Carbens gibt Elektronen an das Metall ab, unter Rückbindung nimmt das leere p-Orbital Elektronen vom Metall auf.⁴⁰ Das Tebbe-Reagenz **78** ist als Carbenkomplex eines frühen Übergangsmetalls nucleophil und wird als Schrock-Typ bezeichnet (nach R. R. Schrock).⁴¹ Pentacarbonyl(methoxy-methylcarben)wolfram **79** hat dagegen am Carbenkohlenstoffatom elektrophile Eigenschaften und wird nach E. O. Fischer dem Fischer-Typ zugeordnet.⁴²

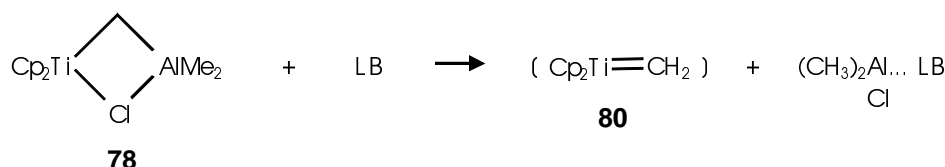


Schrock-Typ, nucleophil

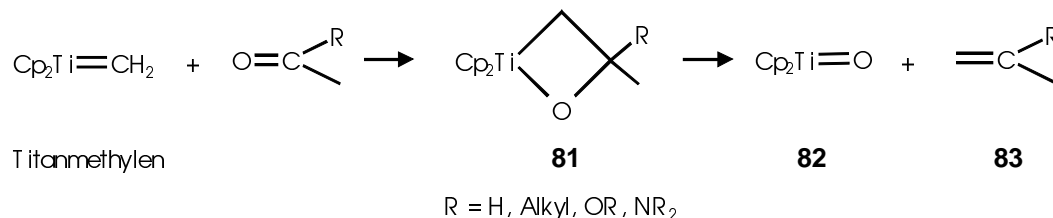


Fischer-Typ, elektrophil

Das bei der Tebbe-Methylenierung als reaktive Zwischenstufe angesehene Titancarbenoid **80** bildet sich besonders leicht, wenn man dem Tebbe-Reagenz eine Lewisbase (LB) zusetzt. Bewährt hat sich Tetrahydrofuran, das gemäß der angegebenen Reaktionsfolge unter Freisetzung des eigentlichen Methylenierungsmittels **80** einen $LB-Al^{III}$ Komplex bildet. Damit wird die Reaktionsgeschwindigkeit der Carbonylolefinierung deutlich erhöht.



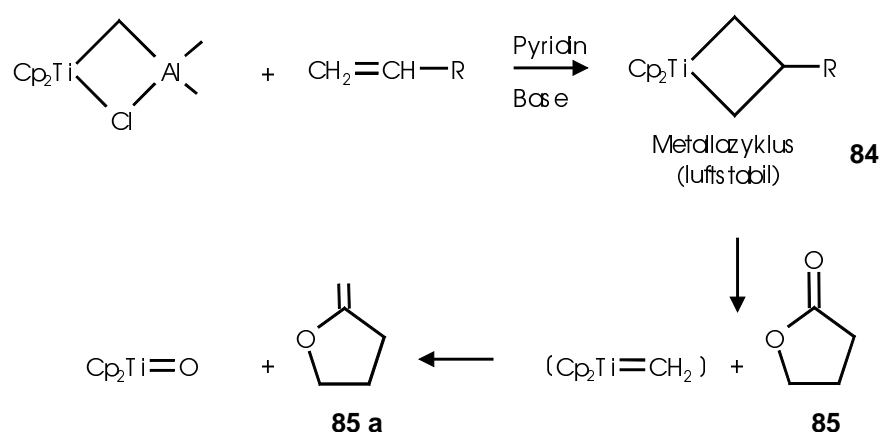
Das extrem reaktive Intermediat **80**, auch Titanmethyliden genannt, bildet mit der Carbonylfunktion primär einen Oxametallazyklus **81**, der zum Produkt **83** und einer Titan-Sauerstoff-Verbindung **82** abreagiert; die Oxophilie des Titans wird als treibende Kraft angesehen.⁴⁰



Die Tebbe-Reaktion verläuft z. B. bei Ketonen generell mit höheren Ausbeuten als die Wittig-Reaktion und unter mildereren Bedingungen ab.⁴³

Ein potentielles Problem ist zu beachten: das Tebbe-Reagenz ist ein Ziegler-Natta-Katalysator-Analogon und hat hohe Affinität zu C=C-Doppelbindungen; ursprünglich wurde es als potentieller Alken-Homologisierungs-Katalysator entwickelt.

Bei stöchiometrischer Zugabe zum α,β -ungesättigtem Ester erfolgt gemäß Pine et al.⁴³ keine Interaktion des Tebbe-Reagenz mit der Doppelbindung, sondern nur die Reaktion zum Enolether. Trotzdem wird die Olefinaffinität genutzt, um stabile Metallazyklen wie **84** herzustellen. Diese verwendet man zur Methylenierung säurelabiler Substanzen.

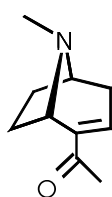


Beispielsweise wird Valerolacton **85** mit dem Tebbe-Reagenz schnell polymerisiert, während die Methylenierungen zum Enolether **85 a** mit den Metallazyklen **84** glatt verlaufen.⁴⁴

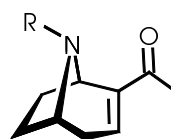
In der Literatur ist bisher kein Beispiel bekannt, in dem das Tebbe-Reagenz mit einem Aminosäureester zur Reaktion gebracht wird. Da das Amin eine Lewisbase darstellt, dürfte die Reaktion beschleunigt ablaufen. Möglicherweise ist Kühlung auf ca. -60°C erforderlich.

1.3.2.1. Einsatz der Tebbe-Reaktion zur Synthese von (-)-Ferruginin und einem pyridazinsubstituierten Bioisoster

(+)-Ferruginin **4** wurde 1979 von Bick et al.⁴⁵⁻⁴⁶ aus den baumartigen Spezies *Darlingiana ferruginea* und *D. darlingiana* (F.Mueller) isoliert. Die Struktur läßt einen potentiellen nAChR-Agonisten vermuten und hat daher die synthetischen Chemiker gefordert: Die Synthese zum Racemat gelang Davies et al.³³ durch Reaktion von Vinylcarbenoiden mit N(alkoxycarbonyl)-pyrrolen als Schlüsselschritt. Ham et al.⁴⁷ konnten das Zielmolekül mit Hilfe einer Palladium-katalysierten intramolekularen Aminocarbonylierung gewinnen.



(+)- **4**

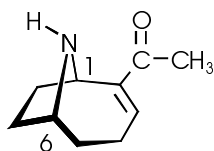


(-)- **85**, R = Me Ferruginin

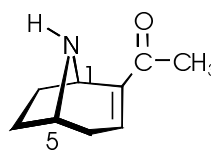
(-)- **86**, R = H Norferruginin

Daneben sind drei asymmetrische Synthesen erarbeitet worden, die mit sehr geringen Gesamtausbeuten zum Ziel führten. Rapoport et al.⁴⁸ beschrieben eine 15-Stufen-Synthese aus L-Pyrroglutaminsäure unter Zuhilfenahme einer intramolekularen Aminocarbonylierung; Rigby et al.⁴⁹ waren mit einer $[6\pi + 2\pi]$ -Cycloaddition als Schlüsselschritt erfolgreich mit nachfolgender Ringkontraktion; Husson et al.⁵⁰ gelang eine intramolekulare Cyclisierung eines α,β -ungesättigten Ketons mit einem Iminium-Ion zum gewünschten, chiralen Zielmolekül.

Das (-)-Norferruginin **86** zeigt eine auffallende Ähnlichkeit mit (+)-Anatoxin-a **5** und



(+)-Anatoxin-a **5**



(-)-Norferruginin **86**

weist an beiden Stereozentren C-1 und C-5 die gleiche absolute Konfiguration wie Anatoxin-a an C-1 und C-6 auf. (-)-Ferruginin ist pharmakologisch untersucht worden.⁵¹ Es ist als Agonist am nAChR 2700fach weniger potent als (+)-Anatoxin-a **5**; interessant ist, daß das (-)-Norferruginin **86** nur 1200fach weniger potent ist als

(+)-Anatoxin-a, während das methylierte (-)-Ferruginin mit seinem quartären Stickstoff lediglich 30fach weniger potent ist. (+)-Anatoxin-a **5** zeigt gegenläufiges Verhalten (s. Tab. 1).

| Substitution der Aminfunktion | | |
|--------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| sekundär $\text{-}\underset{\text{ }}{\text{N}}\text{-H}$ | tertiär $\text{-}\underset{\text{ }}{\text{N}}\text{-CH}_3$ | quartär $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{ } \\ \text{-}\underset{\text{ }}{\text{N}^+}\text{-CH}_3 \end{array}$ |
| | | Carbamoylcholin 1 |
| Norferruginin 0.09 | (-)-Ferruginin 0.04 | Methylferruginin 3.3 |
| (+)-Anatoxin-a 110 | Methylanatoxin 0.1 | Dimethylanatoxin <0.01 |

Tab. 1: Effekt der N-Methylierung auf nAChR-Agonisten an peripheren Nikotin-Rezeptoren relativ zu Carbamoylcholin⁵¹ (relative Potenz = 1)

Die bis dato beschriebenen „ex chiral pool“ Synthesen für Ferruginin gehen von (-)-Cocain aus: Zuerst wurde bei beiden bekannten Synthesen Anhydroecgonin **70** synthetisiert (s.S. 20); Campbell et al.⁵² setzten das daraus gewonnene Lithiumsalz mit Methyllithium um und erhielten (-)-Ferruginin **85** in einer Ausbeute von 79%. Bick et al.⁴⁵ stellten zuerst das Säurechlorid her und wandelten dies mit Methylmagnesiumbromid in das gewünschte Keton um in einer Ausbeute von 20%.

Wegen der Bedeutung von chiralem (-)-Ferruginin als Leitsubstanz erschien eine rationelle asymmetrische Synthese erstrebenswert. Als Ausgangssubstanz sollte der gut zugängliche Anhydroecgoninmethylester (**1R**)-**27** dienen (s. S. 20), dessen Esterfunktion möglichst effizient zur Acetylfunktion zu transformieren war. In der Literatur⁴⁸ wird dies mit einer nichtkonjugativen Addition von Methylmagnesiumbromid oder Methyllithium an das α,β -ungesättigte Isoxazolidid erreicht. Zur Darstellung des Isoxazolidids wird der α,β -ungesättigte Ester alkalisch hydrolysiert, die Säure mit Isobutylchloroformat ins gemischte Anhydrid übergeführt und dieses mit Isoxazolidin versetzt; die Gesamtausbeute liegt bei 80-90%.⁴⁸ Uns erschien der

Einsatz von Tebbe-Reagenz besonders geeignet, zumal der bei der Reaktion von (-)-Anhydroecgoninmethylester (**1R**)-**27** mit dem Tebbe-Reagenz entstehende Enol-ether **77** interessante Perspektiven bietet: auf der einen Seite ist er als Dienophil in der Diels-Alder-Reaktion mit inversem Elektronenbedarf einsetzbar, auf der anderen Seite stellt er ein Acetyl-Syntheseäquivalent dar, wie in Abb. 9 veranschaulicht.

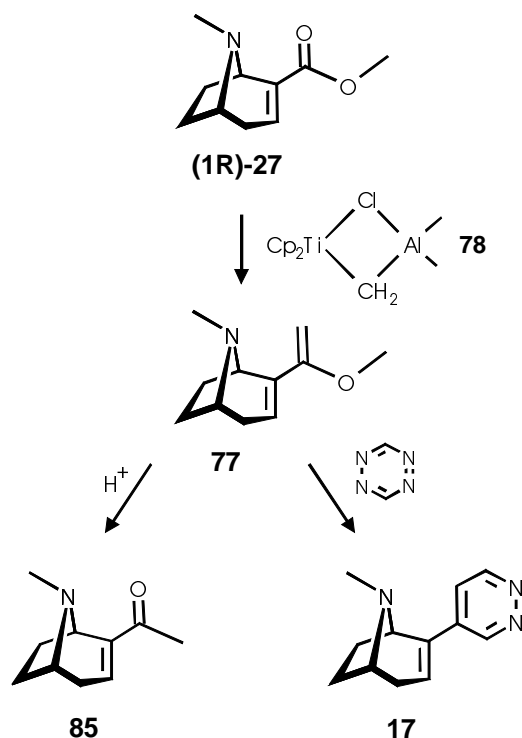


Abb. 9: Enolether **77** als Acetylsynthon und als inverses Dienophil

Das Tebbe-Reagenz kann als Maßlösung (Aldrich), als in-situ-Reagenz oder indirekt als Metallazyklus eingesetzt werden. Das in-situ-Reagenz wird durch Zugabe von Trimethylaluminiumlösung (Toluol) zu Titanocendichlorid (Molverhältnis 2:1) generiert und 3 Tage bei RT gerührt; Metallazyklen werden bei sehr empfindlichen Substraten benötigt. Da die Ausbeuten bei Anwendung des in-situ-Reagenz generell niedriger sind als die bei Verwendung der Maßlösung, wurde letztere für die Enol-ethergewinnung angewendet. Ökonomisch gesehen ist bei größeren Ansätzen (> 10 mmol) die in-situ-Herstellung als Alternative zu betrachten.⁵³

Der Vollständigkeit halber sei noch die Alkylidenierung nach Takai⁵⁴ erwähnt, da die Tebbe-Reaktion auf die Methylenierung beschränkt bleibt. Takai verwendete Zink, 1,1-Dihaloalkane, Titantetrachlorid und Tetramethylethyldiamin (TMEDA) als Reagenzien; wegen der schonenden Reaktionsbedingungen bleibt die Tebbe-

Reaktion zur Methylenierung die Methode der Wahl. Sie erfordert jedoch besondere Vorkehrungen:

Alle Glasgefäße wurden vor Gebrauch bei Schlenck-Bedingungen mit 6N NaOH-Lösung (2%) in Tetrahydrofuran gespült, um Säurereste zu entfernen. Die freie Base (-)-Anhydroecgoninmethylester (**1R**)-**27** wurde, im Millimol-Maßstab eingesetzt, in Tetrahydrofuran gelöst und die Lösung auf -65°C abgekühlt; die Zugabe eines Überschusses an Pyridin erleichtert dabei die spätere Abtrennung des Aluminium-Amin-Komplexes. Nach Zugabe von Tebbe-Reagenz, gelöst in Toluol, wurde über mehrere Stunden auf 20°C erwärmt, wieder auf -5°C abgekühlt und verdünnte Natronlauge zugesetzt (Details s. Exp. Teil), um die aktiven Aluminiumverbindungen zu zerstören. Natronlauge ergab im Vergleich zu Methanol als Alternative die besseren Ausbeuten. Nach Chromatographie an basischem Aluminiumoxid (Eluent Dichlormethan/Triethylamin = 100 :1) erhielt man ein Rohprodukt, dessen ^1H -NMR-Spektrum noch Protonensignale des aus dem Reagenz stammenden Cyclopentadiensystems aufwies. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigungsschritte in Tetrahydrofuran/ 2N Salzsäure (5:1) gelöst und mehrere Stunden bei Raumtemp. gerührt. Nach Zugabe von Ether wurde die organische Phase abgetrennt. (Dieses Verfahren ist komfortabler als die direkte Eingabe des Rohprodukts in Salzsäure, die zu einer Suspension führt). Die wäßrige Phase kann entweder vorsichtig bei Raumtemperatur im Vakuum eingeengt oder nach Zugabe von Base extrahiert werden. Das Hydrochlorid kann mit Hilfe der wasserfreien „reversed phase“-Chromatographie oder der Chromatographie an Kieselgel gewonnen werden. Die Abtrennung der lipophilen Verunreinigungen gelang mit der „reversed-phase“-Chromatographie besser als an Kieselgel (Methanol/Dichlormethan), die Ausbeute lag bei 92%. Das folgende Formelschema veranschaulicht die erfolgreiche Synthesestrategie:

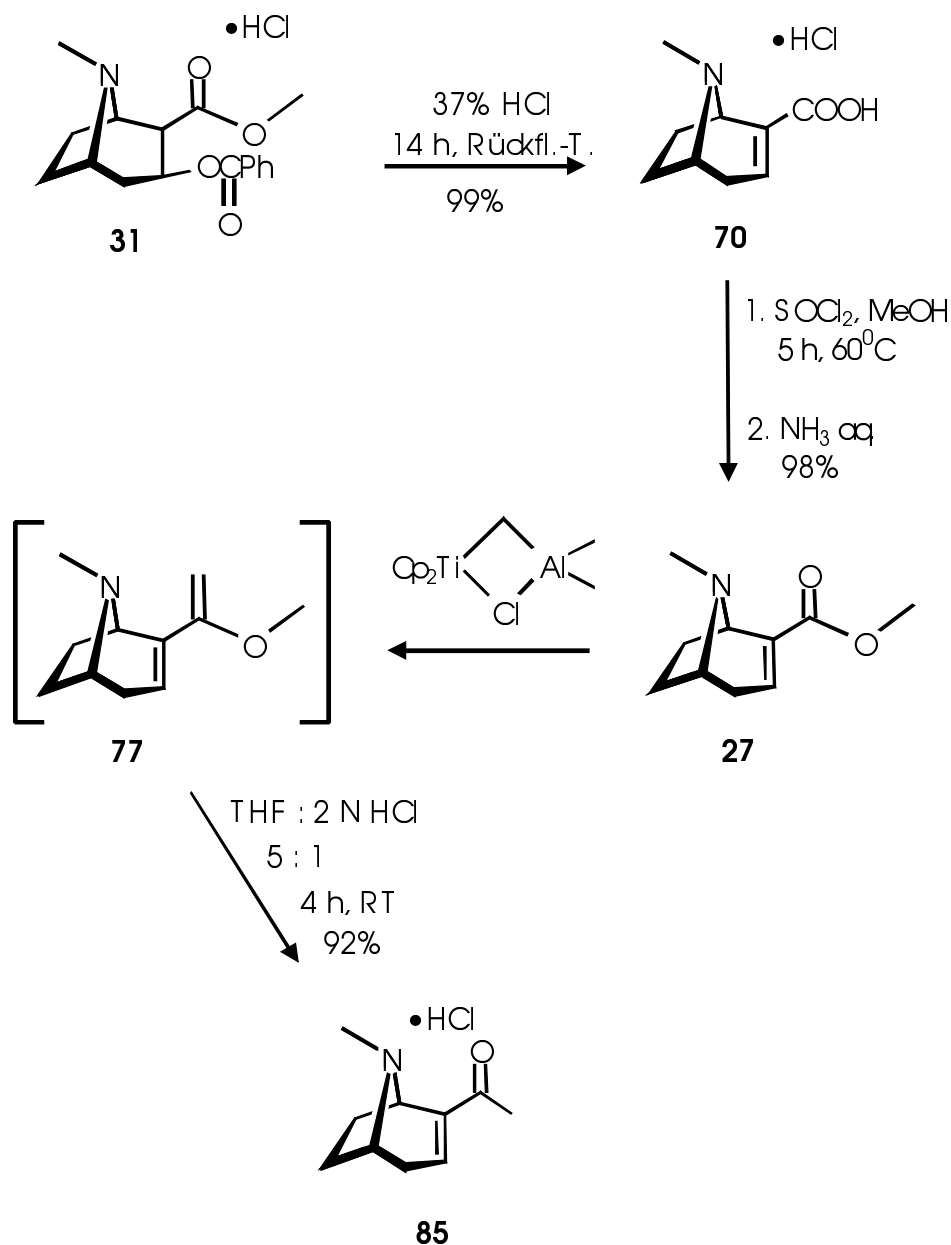
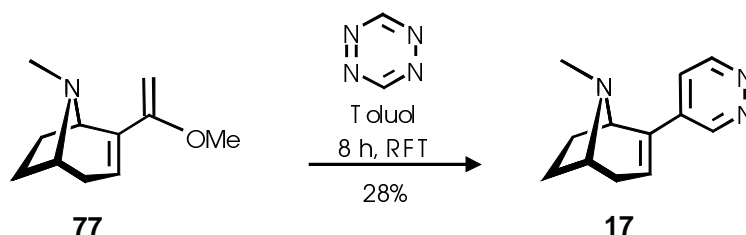


Abb. 10 : Synthesefolge von Cocainhydrochlorid (**31**) zu (-)-Ferrugininhydrochlorid (**85**)

Ausgehend von Cocainhydrochlorid **31** erhält man (-)-Ferruginin **85** in drei Stufen mit einer exzellenten Gesamtausbeute von $\approx 90\%$; alle physikalischen Daten sind in Übereinstimmung mit den Literaturdaten.⁴⁵ Somit kann die Tebbe-Reaktion zur zweistufigen Transformation von einem Ester- zum Acetylrest genutzt werden, ohne Isolierung der im ersten Schritt generierten Zwischenstufe. Das entsprechende Pyridazin-Bioisoster **17** des (-)-Ferruginins **85**, das anstelle des Acetylpharma-

kophors durch einen Pyridazinring substituiert ist, lässt sich mit einer Diels-Alder-Reaktion mit inversem Elektronenbedarf gewinnen. Vorteilhaft ist, den Enolether **77** ohne nochmalige Reinigung, die zu Ausbeuteeinbußen führt, als Rohprodukt mit dem Tetrazin umzusetzen. Die Reaktion verläuft erwartungsgemäß, insgesamt waren die Ausbeuten von maximal 28% aber moderat, auch nach Variation von Reaktionstemperatur und –dauer.



Die nicht kristalline Base **17** konnte nach chromatographischer Aufarbeitung (Kieselgel, Ethylacetat), nur mit wenig Zersetzungsprodukten verunreinigt, isoliert werden, das entsprechende Hydrochlorid gereinigt und spektroskopisch charakterisiert werden.

Die in CD₃OD registrierten ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren sind auch hier (s. S. 18) durch zwei Signalsätze mit teilweise verbreiterten Signalen charakterisiert. Das Signalverhältnis von 2,5:1 lässt schließen, daß das Ferrugininderivat **17** im Temperaturbereich „slow exchange limit“ (SEL) [bedeutet „langsamer Austausch unterhalb der Koaleszenztemperatur“] als Diastereomerengemisch **17a** ⇌ **17b** vorliegt.⁵⁵ Das folgende Schema veranschaulicht den dynamischen Prozeß, der zur Konfigurationsumkehr am konfigurationslabilen, chirotopischen Ammoniumstickstoff führt nach einem „prototropic shift/nitrogen inversion“ Mechanismus.⁵⁶⁻⁵⁷ Nach Deprotonierung von **17a** entsteht **17a'**, das Inversion am Brücken-N erleidet und in **17b'** übergeht. Dessen Protonierung führt zum diastereomeren Ammoniumsalz **17b**.

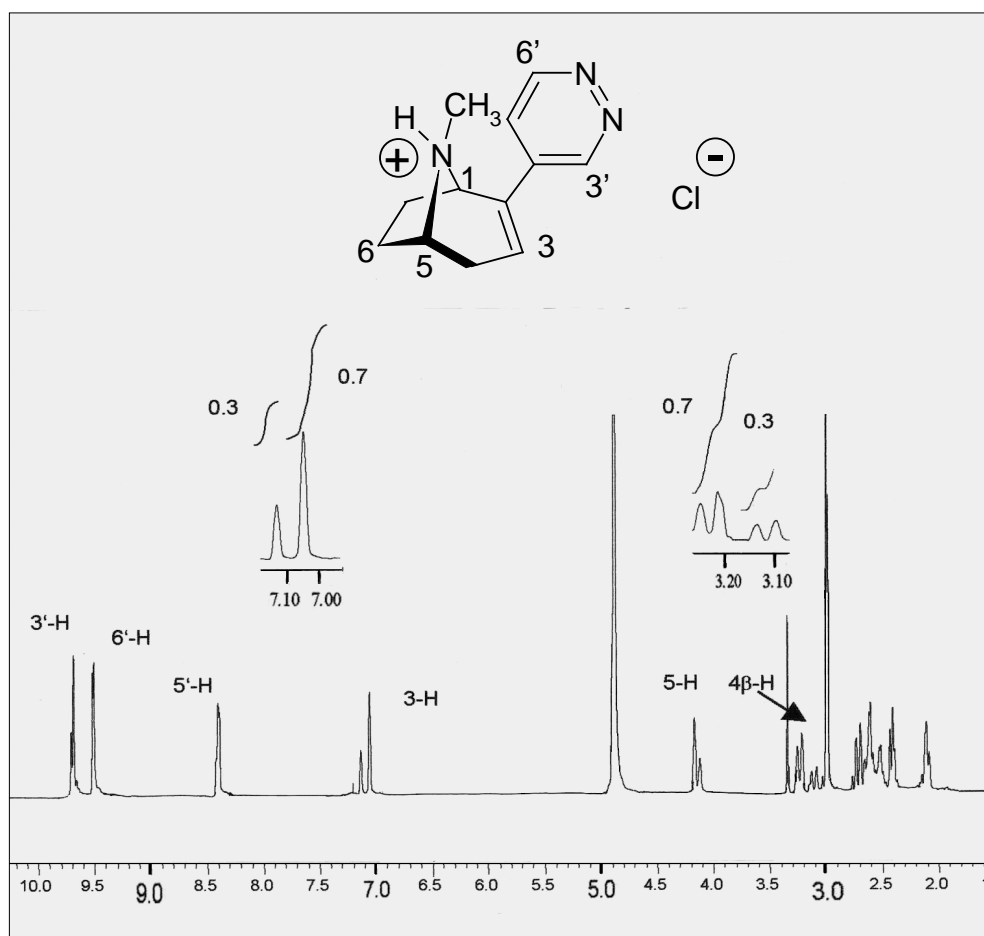
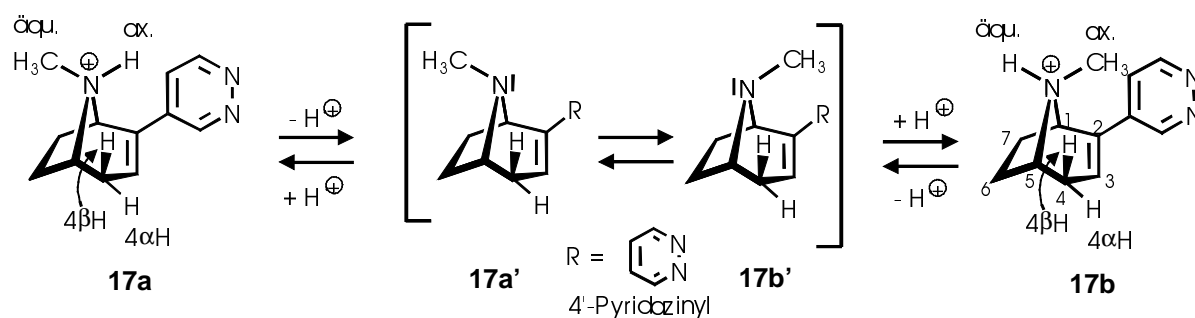
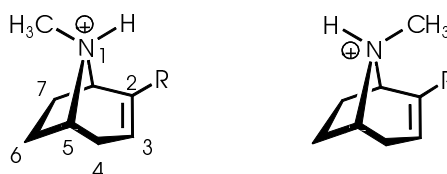


Abb. 10: ^1H -NMR Spektrum des Hydrochlorids von **17** in CD_3OD bei Raumtemperatur

Wegen der sterischen Interaktion des axialen N-CH_3 -Rests mit dem Proton $4\beta\text{-H}$ ist das Diastereomer **17a** mit seiner äquatorialen N-CH_3 -Gruppe bevorzugt (die Wechselwirkungen zwischen der Methylgruppe und $5\beta\text{-H}$ bzw. $6\beta\text{-H}$ sind geringer). Signifikante Verschiebungen (markant ist z.B. die abschirmende Wirkung der N-CH_3 -Gruppe auf $4\beta\text{-H}$ bei $\delta = 3.13$ ppm für **17b**) sind in Tabelle 2 aufgeführt.



| | δ_{H} 17a | δ_{H} 17b |
|-------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| 3-H | 7.05 | 7.18 |
| 4 β -H | 3.13 | 3.26 |
| 5-H | 4.17 | 4.12 |
| N-CH ₃ | 2.98 | 3.00 |

Tab. 2a: ^1H -NMR „Slow Exchange Limit“ Verschiebungen für die Diastereoisomeren **17a** (N-CH₃ äquatorial) und **17b** (N-CH₃ axial)

| δ_{C} | δ_{C} 17a | δ_{C} 17b |
|---------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| C-3 | 119.99 | 119.99 |
| C-1 | 62.15 | 60.10 |
| C-5 | 60.54 | 58.51 |
| C-2 | 133.62 | 133.47 |
| C-4 | 35.13 | 32.87 |
| C-6 | 26.34 | 28.36 |
| C-7 | 30.22 | 32.04 |
| N-CH ₃ | 38.33 | 30.22 |

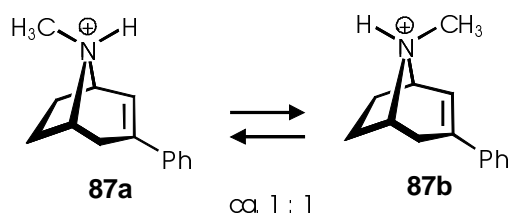
Tab. 2b: ^{13}C -NMR „slow exchange limit“ Verschiebungen für das äquatoriale (**17a**) und axiale (**17b**) Diastereomer von **17** in CD₃OD

Aus den ^1H - und ^{13}C -NMR-Daten wird der Einfluß der axial- oder äquatorialständigen N-CH₃-Gruppe deutlich.

Der 1,2,5,6-Tetrahydropyridinring zeigt für das axiale N-CH₃-Element typische⁴⁵ Hochfeldverschiebungen für die β - und γ -ständigen Kohlenstoffe und respektive für den Pyrrolidinring für das äquatoriale N-CH₃-Element. Der Kohlenstoff C-3 befindet sich außerhalb der Einflußsphäre; der N-CH₃-Rest in axialer Position erfährt im ^{13}C -

NMR-Spektrum eine Hochfeldverschiebung für den Kohlenstoff von $\Delta\delta$ ca. 7.9 ppm (vergleichbar mit Tropinen⁵⁸). Beim Heterocyclus lassen sich nur minimale Tieffeldverschiebungen erkennen, nur der abgeschirmte Teil wird hochfeld- der Rest tieffeldverschoben.

Im Vergleich zu gesättigten Tropinderivaten (bei 5 verschiedenen Hydrochloriden wurde ein Verhältnis äquatorial : axial = 18 :1 ermittelt⁵⁵) ist das Diastereomerenverhältnis nicht einseitig auf der äquatorialen Seite, ein Hinweis darauf, daß nur ein axiales Proton interagieren kann (4 β -H). Das klassische Beispiel eines 3-substituierten Derivats **87** weist in dieselbe Richtung.⁵⁹

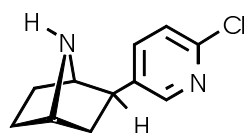


1.4. Lineare Synthesen zu Bioisosteren des Epibatidins

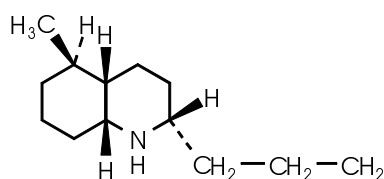
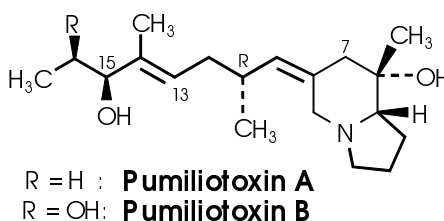
1.4.1. *Exo*-2-(Pyridazin-4-yl)-7-azabicyclo[2.2.1]heptane: Die inverse Diels-Alder-Reaktion ermöglicht eine rationelle Synthese neuartiger pyridazinsubstituierter Bioisostere des Epibatidins

Der Pfeilgiftfrosch *Epipedobates tricolor* aus der Familie der *Dendrobatidae* ist hauptsächlich in Ecuador beheimatet. Er wird nur wenige Zentimeter lang und seine Färbung kann man als bordeaux- bis signalrote Grundkolorierung mit gelben und orangefarbenen Schattierungen beschreiben. Hauptalkaloide⁶⁰ auf der Hautoberfläche sind die Pumiliotoxine A, B und C sowie 251 D und H mit einer Indolizidin- bzw. Dekahydrochinolin-Struktur (aus 750 Froschhäuten ließen sich z. B. ca. 20 mg Pumiliotoxin 251 D gewinnen). Daneben fand man in geringer Menge (-)-Epibatidin **1** (aus 750 Froschhäuten wurden ca. 1 mg (-)-Epibatidin **1** isoliert), das noch in geringster Menge bei Ratten und Mäusen nach s.c. Injektion das Straubsche Schwanzphänomen hervorruft.

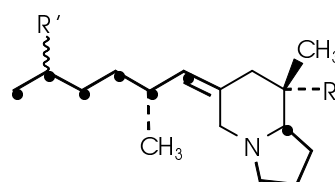
Alkaloide aus *Epipedobates tricolor*:



(-)-Epibatidin



Pumiliotoxin C



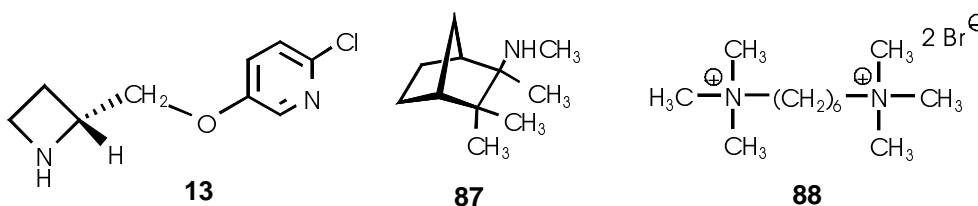
P. 251 D R = OH, R' = H
P. 251 H R' = OH, R = H

Dieser Test ist charakteristisch für Opiate, allerdings läßt sich das durch Epibatidin **1** hervorgerufene Phänomen und die analgetische Wirkung (die analgetische Wirkung von Epibatidin **1** ist im „hot-plate-test“ an der Maus höher als die des Morphins) nicht durch den Opioid-Antagonisten Naloxon aufheben. Die Empfindlichkeit dieses Tests wurde zur Identifizierung der wirksamen Fraktion bei der chromatographischen

Aufarbeitung der Froschextrakte genutzt^{*}; die üblichen physikalischen Nachweismethoden wären bei einer derartigen Verdünnung nicht mehr erfolgreich gewesen. Ein interessanter Aspekt ist die Tatsache, daß gezüchtete Frösche der Art *Epibedobates tricolor* kein Epibatidin enthalten: Nach neueren Erkenntnissen wird das Alkaloid auch nicht vom Frosch selbst biosynthetisiert, sondern ist möglicherweise pflanzlichen Ursprungs.

Epibatidin erwies sich in Rezeptorbindungsstudien als Ligand von nikotinischen Acetylcholinrezeptoren (nAChRn) mit der bis dato stärksten Affinität ($K_i = 8 \text{ pM}$); heute wird die Affinität minimal vom 3-Pyridylether ABT-594 (**13**) übertroffen.

Die analgetische Wirkung wird vom zentral wirksamen Mecamylamin **87** als typischem Ganglienblocker und nichtkompetitiven nAChR-Antagonisten aufgehoben; der ausschließlich peripher wirksame nAChR-Antagonist Hexamethoniumbromid **88** zeigt diesen Effekt nicht. Dies ionische Bisquartär-Salz **88** ist nicht in der Lage, die Blut-Hirn-Schranke (B-B-B) zu passieren.



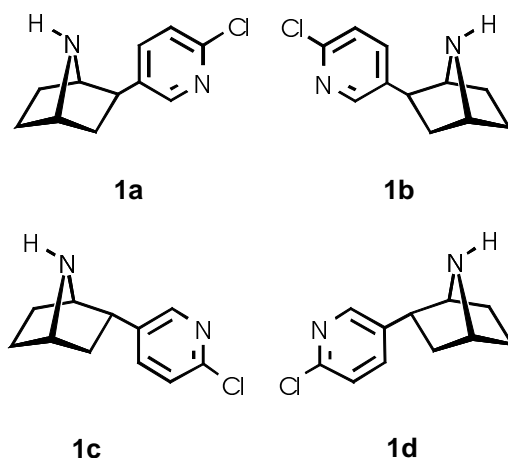
Der Wirkmechanismus der zentralen Schmerzausschaltung via nAChR ist zur Zeit unbekannt. Im Gegensatz zu Nikotin **2** zeigt Epibatidin keine Affinität zu anderen ZNS-Rezeptoren (Muskarin-, adrenerge, dopaminerge, Serotonin- und γ -Aminobuttersäurerezeptoren); es stimuliert etwas stärker als Nikotin **2** die Freisetzung von Dopamin.

Den beeindruckenden analgetischen Eigenschaften stehen die toxischen Wirkungen gegenüber: Gering dosiert ganglienerregend, ist Epibatidin höher dosiert ganglienblockierend und führt bei toxischen Dosen zu Atonie, Krämpfen, Atemlähmung und Herzstillstand. Die sehr geringe Dosis letalis ($\text{LD}_{50} = 40\text{-}80 \text{ }\mu\text{g/kg}$, parenteral appliziert) öffnet nur ein eng begrenztes „Therapiefenster“ und verbietet eine Anwendung am Menschen.

Die Enantiomere des Epibatidins **1a** und **1b** zeigen etwa gleiche Affinitäten zu verschiedenen nAChR-Subtypen. Diese fehlende Enantioselektivität der Liganden

^{*} Überraschend ist, daß sich mit synthetischem (\pm)-Epibatidin das Straubsche Schwanzphänomen nicht erzeugen läßt! Man vermutet, daß eine Begleitsubstanz, vom Epibatidin schwer abtrennbar, diese Erscheinung hervorgerufen haben könnte, zumal es auch keine Hinweise für eine Wechselwirkung des Froschgiftes mit Opioidrezeptoren gibt.

erleichtert die präparative Zugänglichkeit der Wirksubstanz, zumal eine enantio-spezifische Synthese in der Regel mit erheblich mehr Aufwand verbunden ist als die Synthese des Racemats.



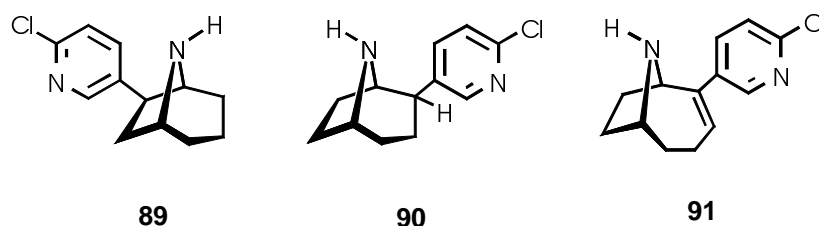
Die Diastereomere **1c** und **1d** mit endoständigem Chlorpyridylrest zeigen keinerlei Affinität an nAChRen. Diese Tatsache steht im Einklang mit der Sheridan-Theorie, die Affinität zu nAChRen mit einem definierten N-N-Abstand^{2, 9-11} verbindet; der N-N-Abstand ist allerdings nach den Erkenntnissen über Epibatidin optimierend modifiziert worden.

Da Epibatidin einige phantastische pharmakologische Eigenschaften besitzt und mit dem 7-Azabicyclo[2.2.1]heptan ein exotisches, synthetisch anspruchsvolles, gespanntes Grundgerüst aufweist, haben sich eine größere Anzahl von synthetisch orientierten Arbeitskreisen der Herausforderung gestellt und Totalsynthesen entwickelt. Der in der Natur äußerst seltene Chlorpyridylrest wurde dabei hauptsächlich mit einer palladiumkatalysierten Kreuzkupplung (z.B. reduktive Heck-Reaktion) mit dem Bicyclus regio- und stereoselektiv verknüpft.⁶⁰⁻⁶¹

Die extreme Toxizität des Froschgiftes forderte dazu heraus, durch Strukturvariationen (sterisch oder elektronisch) Möglichkeiten auszuloten, einen verbesserten therapeutischen Quotienten = LD₅₀ : ED₅₀ zu erreichen.

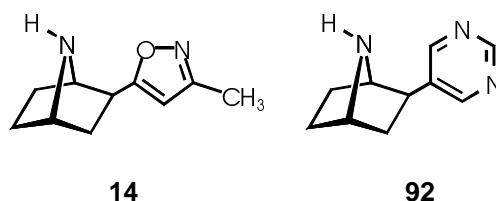
Dazu waren zwei Strategien naheliegend:

1. Variation des basischen Azabicycloheptansystems mit anschließender Erfolgskontrolle bzgl. nAChR-Affinität. Aktuelle Beispiele, in denen das realisiert wurde sind Homoeipibatidin **89**⁶², das 8-Azabicyclo[3.2.1]-oktanderivat **90**⁶³ und UB-165 **91**⁶⁴



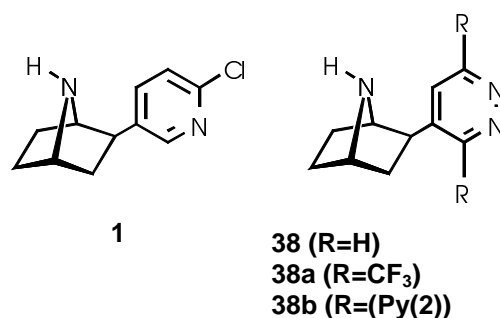
Bei Veränderung des Bicyclus muß natürlich zusätzlich geklärt werden, ob mit dem variierten Bicyclus die fehlende Enantioselektivität der nAChR-Affinität erhalten bleibt, wie beim Epibatidin beobachtet.

2. Die zweite Strategie folgt dem Prinzip der Bioisosterie. Der 2-Chlorpyridinylrest im Epibatidin wird durch bioisostere N-Heterocyclen ersetzt; dabei ist primär auf größtmögliche Übereinstimmung von Parametern wie Ringgröße, Basizität und Substitutionsmuster am Heterocyclus zu achten (elektronische und sterische Effekte !). Die speziellen Parameter werden dann variiert, um herauszufinden, ob gewisse Gesetzmäßigkeiten erkennbar sind. Aktuelle Beispiele sind Epiboxidin **14**³⁵ mit einem bioisosteren Methylisoxazolylrest und **92** mit einem Pyrimidinring⁶⁵ anstelle des Chlorpyridins.



Beide Liganden zeigen zwar etwas geringere nAChR-Affinitäten, dafür aber einen erheblich verbesserten therapeutischen Quotienten. Unter Anwendung der Bioisosterie-Strategie wurde im Arbeitskreis Seitz die Entwicklung von neuartigen Liganden mit selektiven Affinitäten an verschiedenen nAChR-Subtypen untersucht. Die erhoffte Subtypselektivität sollte mit einer geringeren Toxizität verbunden sein und damit ein verbessertes Aktivitäts-/Toxizitätsverhältnis ermöglichen. Als attraktive Zielmoleküle erschienen Bioisostere des Epibatidins vom Typ **38**, in denen der 2-Chlorpyridylrest durch einen Pyridazinkern substituiert ist und der in 4-Position mit dem Bicyclus verbunden ist.

Im Vergleich mit Epibatidin fällt sofort die Ähnlichkeit der elektronischen „Dichtefunktion“ auf, d.h. die Geometrie der elektronegativen Zentren weist hohe Analogien auf.



Schlüsselschritt zur Gewinnung derartiger Pyridazin-Bioisosterer des Epibatidins sollte eine LUMO_{Dien}/HOMO_{Dienophil}-kontrollierte Diels-Alder-Reaktion eines elektronenreichen Enolethers mit elektronenarmen 1,2,4,5-Tetrazinen sein. Diese Synthesestrategie mit linearer Reaktionsfolge wurde, ausgehend von Tropinon, von Che²² erstmals erfolgreich realisiert. Tropinon **93** wird mit Hilfe einer von Robinson⁶⁶ entwickelten biomimetischen Reaktion aus Methylamin, Acetondicarbonsäure und 1,4-Dimethoxytetrahydrofuran gewonnen. Diese klassische doppelte Mannich-Reaktion aus dem Jahre 1917 mit ihrer genial einfachen Konzeption ruft heute noch Bewunderung hervor.⁶⁷ Das mit einem Ethoxycarbonylrest geschützte Amin **37** wurde in α -Position zur Ketonfunktion monobromiert und nach einer Favorskii-Ringkontraktion zum racemischen Ester **35** mit dem erforderlichen 7-azabicyclo[2.2.1]heptangrundgerüst transformiert. Die von Bai et al.⁶² publizierte Reaktionsfolge wurde von Che²² optimiert, der den gewünschten exo-Ester **35** im Gemisch mit dem diastereoisomeren, aufwendig separierbaren endo-Ester (Verhältnis 4:1) erhielt. Nach Reduktion mit LiBH₄ zur Hydroxymethylverbindung **94** und anschließender Swern-Oxidation zum Aldehyd **95** gelang schließlich eine Wittig-Olefinierung zum Enolether **34**. Che erhielt die am N-geschützten Pyridazin-bioisosteren des Epibatidins **32**, **32a** und **32b** nach erfolgreicher Diels-Alder-Reaktion mit inversem Elektronenbedarf und sich anschließender Stickstoff- und Methanoleliminierung (bei **97** verlief die Abspaltung des Methanols nicht vollständig, s. Abb. 11). Die Entfernung der Urethanfunktion am Bicyclus durch Entschützen mit TMSI/CH₃OH führte bei den 3,6-disubstituierten Pyridazinbioisosteren **32a** und **32b** glatt zu den gewünschten NH-Verbindungen **38a** und **38b**. Überraschend verlief dagegen das Entschützungs experiment mit dem Epibatidin-bioisosteren **32** mit unsubstituiertem Pyridazinkern. Hauptreaktionsprodukt ist das Pyridazin-substituierte Cyclohex-3-enylamin **98**; auch nach Variation der Reaktionsbedingungen erhielt Che

lediglich **98**. Damit war das attraktivste Zielmolekül **38** auf diesem vorgezeichneten Wege offenbar nicht zugänglich.

Es ist literaturbekannt, daß die Undurchführbarkeit eines Reaktionsschrittes in einer Sequenz den Erfolg einer Totalsynthese blockieren kann, alle bis zu diesem Syntheseschritt investierten Planungs- und Laborarbeiten sowie finanzielle Investitionen waren umsonst.

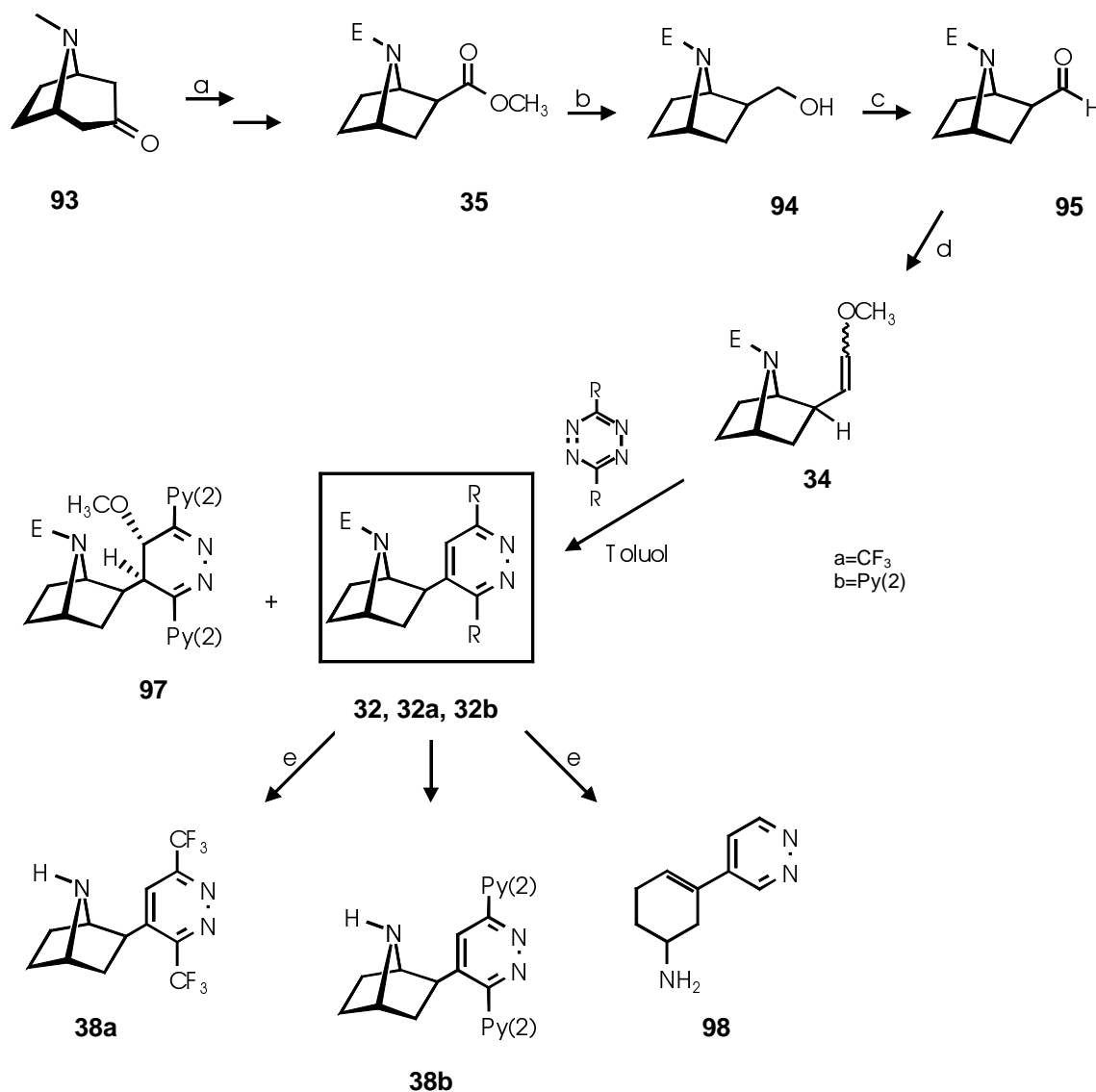


Abb. 11: Totalsynthese von Bioisosteren des Epibatidins mit unterschiedlich substituierten Pyridazinresten und von dem unerwarteten Cyclohex-3-enylaminderivat **98** nach Che²².

a) Lit.²²; b) LiCl , NaBH_4 , EtOH , THF 12 h, RT, 96%; c) Swern-Ox., 94%;

d) $[(\text{Ph})_3\text{P}-\text{CH}_2\text{OMe}]^+\text{Cl}^-$ (**96**), LDA, 83%; e) 1. TMSI, 4 h, RT, 2. MeOH

Da in diesem Fall bisher unbekannte substituierte Pyridazin-Bioisostere des Epibatidins erstmals erhältlich wurden, ließ sich das Ergebnis akzeptieren; das Entstehen des Cyclohex-3-enylderivats **98** könnte als interessante Reaktionsvariante abgetan werden, wenn nicht zwei Teilaspekte die Nachfrage nach dem Pyridazin-bioisosteren **38** des Epibatidins forcierten.

Affinitätstest an nAChRs ergaben nämlich, daß 3,6-disubstituierte Pyridazinvarianten des Froschgifts als nAChR-Liganden kaum wirksam sind oder gar völlig unwirksam, möglicherweise aus sterischen Gründen. Um dies zu belegen, mußte eine Synthese des am Pyridazinkern unsubstituierten Epibatidinanalogs entwickelt und dies anschließend getestet werden.

Ein zweiter Aspekt betraf die Tatsache, daß sich das Cyclohex-3-enylaminderivat **98** in Affinitätstests als wirksam erwies. Dieser ansonsten erfreuliche Aspekt warf neue Fragen auf: Quantitative Messungen der Aktivität an nAChRs ergaben größere Differenzen von Proben, die zu unterschiedlichen Zeiten synthetisiert worden waren. Da die ^1H -NMR-Spektren keine Verunreinigungen zeigten (erst Verunreinigungen >5% werden verlässlich erkannt), ergab erst eine HPLC-gestützte quantitative Analyse des Hydrogenoxalats von **98**, daß die meisten der untersuchten Proben in geringer Menge noch eine zweite Substanz enthielten. Welche der beiden Komponenten wirksam ist und ob es sich bei der Verunreinigung um das Epibatidin-analoge Isomer **38** handelt, ließ sich nur verlässlich beantworten, wenn das Bioisostere **38** mit bicyclischem Amin in reiner Form verfügbar wäre.

Läge die Aktivität beim Cyclohex-3-enylamin **98**, hätte man eine neuartige Leitstruktur in Händen, läge sie bei der Verunreinigung (evtl. das Pyridazin-Bioisostere des Epibatidins) stände eine hochpotente, bisher unbekannte Substanz zur Verfügung.

Mit Überlegungen zum Mechanismus der überraschenden Ringöffnung von **32** zum Cyclohexenderivat **98** sollten Möglichkeiten eröffnet werden, die unerwünschte Reaktion zu vermeiden und evtl. doch noch das Zielmolekül, das Pyridazin-bioisostere **38** des Epibatidins synthetisch zugänglich zu machen.

Pyridazin ist in der Reihe der Diazine bekanntlich stärker basisch als Pyrimidin oder Pyrazin, aber weniger als Pyridin.⁶⁸ Nach Erhitzen von **32** mit einem Überschuß Trimethylsilyliodid (2-4fach) in Chloroform enthält das Reaktionsgemisch nach Methanolyse evtl. noch Edukt neben Methanol, Ethylmethylether (aus Ethyliodid und Methanol), Iodwasserstoff, Chloroform und dem entschützten Amin. Es ist

anzunehmen, daß unter diesen Bedingungen sowohl die entschützte Aminfunktion als auch das Pyridazin von der starken Säure Iodwasserstoff unter Bildung des Dikations **99** protoniert werden.

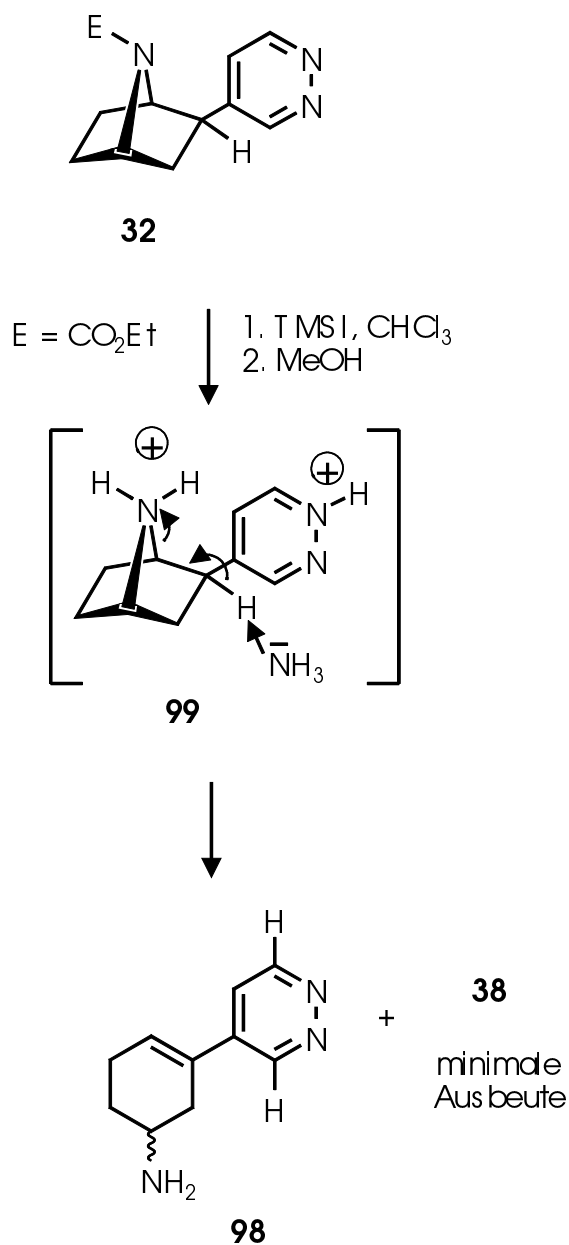


Abb. 12: Ringöffnung des Bicyclus durch β -Eliminierung

Um daraus die Base freizusetzen, erfolgt Zugabe von Ammoniak, welches offensichtlich eine anti- β -Eliminierung zum Cyclohexenderivat **98** auslöst. Gemäß der „Theorie der variablen Übergangszustände von β -Eliminierungen“ dürfte der Mechanismus⁶⁹ eher einem E_{1cB} - als einem E_2 -Mechanismus zuzuordnen sein. Charakteristisch für einen E_2 -Mechanismus wäre die konzertierte Abspaltung des

Protons und der Austritt des Amins. Im Übergangszustand wäre die Doppelbindung weitgehend ausgebildet. Dies ist im starren, von großer Ringspannung geprägten 7-Azabicyclo[2.2.1]heptansystem unwahrscheinlich, da für die Alkenbildung der Winkel C1-C2-C3 erweitert werden müßte, unter Verletzung der Bredtschen Regel,⁷⁰ welche die Existenz von Doppelbindungen an Brückenkopf-C-Atomen in kleineren Bicyclen verbietet. Ein E_{1cB}-Mechanismus erforderte ein carbanionisches Zwischenprodukt, in dem die negative Ladung an der „Benzylposition“ des Pyridazinkern möglicherweise nicht ausreichend stabilisiert sein dürfte. Verschiedene Argumente stützen die These eines E_{1cB}-ähnlichen Mechanismus. Die Acidität des endo-positionierten Protons 2-H ist einmal aufgrund der starren Geometrie des bicyclischen Systems erhöht. Dessen hohe Winkelspannung führt dazu, daß sich die Substituenten an C-2 immer in einer ekliptischen Konformation zu den Resten an C-3 befinden. Durch die stereochemischen Gegebenheiten des Bicyclus sind transannulare, repulsive Wechselwirkungen zu den anderen endo-ständigen Resten verringert. Das entstehende Anion befände sich zusätzlich in Benzylposition des elektronenarmen Pyridazins, das die negative Ladung ausreichend delokalisieren könnte.

Bekannt ist, daß positiv geladene Abgangsgruppen, wie in Dimethylsulfonium- und Trimethylammoniumsalzen, einen E_{1cB}-ähnlichen Übergangszustand begünstigen, weil ihre induktiven Effekte aber auch die Feldeffekte die Acidität der β-Protonen erhöhen.

Die anti-Eliminierung wird durch die Tatsache plausibel, daß sich Proton und Abgangsgruppe bereits in der erforderlichen antiperiplanaren Konformation zueinander befinden, die die koplanare Ausrichtung der beteiligten Orbitale erlaubt.

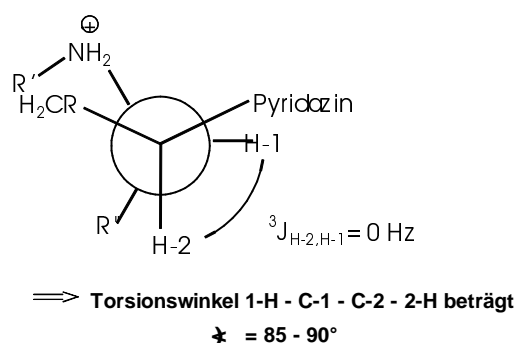
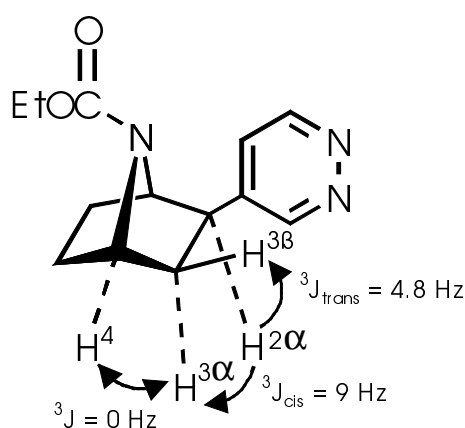


Abb. 13: Newman-Projektion der starren Konformation C-2 auf C-1 von **99**

Theoretische Berechnungen für Epibatidin führten übereinstimmend zu einem Diederwinkel $2_{\text{endo}}\text{H-C2-C1-1H}$, zwischen 85 und 90° ; die Art des exo-ständigen Restes hat darauf keinen Einfluß, ebensowenig Substituenten an der Aminfunktion.⁷¹ Die Theorie von Karplus⁷² zur Ermittlung des Diederwinkels aus vicinalen Kopplungskonstanten 3J bewährte sich auch hier; die vicinale Kopplungskonstante $^3J_{2\text{-H}/1\text{-H}} = 0$ führt zu einem vergleichbaren Wert für den Diederwinkel 2H-C2-C1-1H (ca. $80\text{-}90^\circ$, S. Abb. 13), wie mittels theoretischem Ansatz.

Das Kopplungsmuster des Protons 2-H des Carbamats weist große Analogien zu Epibatidin und ähnlichen 7-Azabicyclo[2.2.1]heptanen mit exo-ständigen Resten in 2-Position auf, die Zuordnung der Kopplungen erfolgt mit Hilfe eines 2D- ^1H -COSY-Spektrums.



32

Die Diederwinkel $2\alpha\text{H-C2-C3-3}\alpha\text{H} = 10^\circ$ und $2\alpha\text{H-C2-C3-3}\beta\text{H} = 120^\circ$ lassen sich mit der Karplus-Theorie mit einem Fehler von $\pm 5^\circ$ recht genau ermitteln und deuten auf eine ekliptische Konformation der Substituenten an C-2 und C-3 hin. Der Diederwinkel $3\alpha\text{H-C3-C4-4H}$ ca. $80\text{-}90^\circ$ ($^3J = 0$ Hz) zeigt, daß das 7-azabicyclo[2.2.1]-heptangerüst trotz des Pyridazinsubstituenten symmetrisch ist.

Bei Akzeptanz des diskutierten Mechanismus für die Ringöffnung (s. S. 40) müßte sich die Base von der endo-Seite dem Proton an C-2 nähern. Dies könnten sterisch anspruchsvolle Reste in 3,6-Position des Pyridazinrings erschweren, wie die auf S. 38 beschriebenen erfolgreichen Entschützungsversuche nahelegen.

1.4.2. Erstmalige Synthese des Pyridazin-Bioisosteren **38** des Epibatidins und seine Charakterisierung

Nach diesen Überlegungen zum Mechanismus der unerwünschten Umlagerung von **32** zum Cyclohexenderivat lag es auf der Hand, eine Entschützungsstrategie anzuwenden, die basische Bedingungen für das Dikation **99** vermeidet. Dementsprechend wurde das Carbamat **32** in Dioxan gelöst und das Gemisch nach Zusatz von wässriger Salzsäure 20 h rückfließend erhitzt. DC-Kontrolle zeigte an, daß nach dieser Zeit alles Edukt in eine neue Spezies umgewandelt war, daneben waren geringe Mengen einer zweiten Verbindung nachweisbar. Um das in der Salzsäure vorliegende Dikation in die entsprechende Base umzuwandeln, wurde zunächst Wasser zugesetzt und das Lösungsmittel möglichst vollständig im Vakuum entfernt. Das erfüllte den Zweck, gleichzeitig mit dem Wasser auch die Salzsäure azeotrop möglichst quantitativ zu entfernen, mit dem Ziel, das Säure-/Base-Gleichgewicht möglichst weit nach rechts zu verschieben (s. Abb. 14)

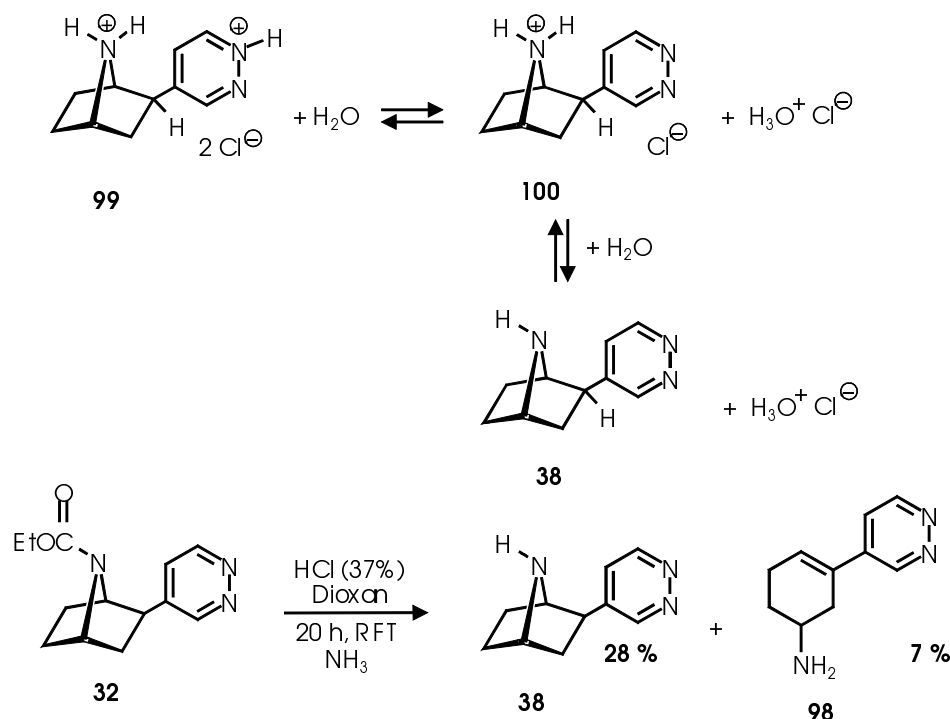


Abb. 14: Erfolgreiche Entschützung von **32** zu **38** mittels konz. HCl

Die beschriebene, erfolgreiche Methodik zur Entschützung des Urethans **32**⁷³ konnte zwar nicht vor teilweiser Zersetzung von Edukt und Produkt bewahren, sie führte aber zu einem Substanzgemisch aus dem sich nach sorgfältiger chromatographi-

scher Reinigung (optimale R_f -Differenz zwischen den beiden Konstitutionsisomeren **38** und **98** $\Delta R_f = 0.08$) das Pyridazin-Bioisostere **38** des Epibatidins als Hauptreaktionsprodukt erstmals rein isolieren ließ. Es zeigte sich, daß die kristallin anfallende Base im Kühlschrank bei 4 °C ohne Zersetzung für längere Zeit lagerfähig ist. Bei dem Versuch, die Base **38** in das entsprechende Hydrogenoxalat zu überführen, erhielt man einen beträchtlichen Teil (ca. 40%) an dem Cyclohexen-3-ylamin **98**, so daß hiervon Abstand genommen werden mußte.

Alle spektroskopischen Daten stehen im Einklang mit der angenommenen Konstitution: Im Massenspektrum zeigt die Base **38** die gleiche Molmasse $m/z = 175$ wie das Cyclohexen-3-ylamin **98**. Sie unterscheidet sich aber durch ein Fragmentierungsmuster, das bezüglich des Bicyclus dem des Epibatidins vergleichbar ist, insbesondere durch das Auftreten des Pyrrolidinfragments **103**, das beim Cyclohexenylaminderivat nicht auftritt.

Die Bildung des Hauptfragments **103** folgt aus einer Retro-Diels-Alder-Reaktion. Die Frage nach einer konzertierten oder schrittweisen Reaktion kann nicht mit Sicherheit beantwortet werden, aber wegen der α -Aktivierung der homolytischen Spaltung durch das ladungsstabilisierende Amin, läuft die α -Spaltung zuerst bevorzugt ab.⁷¹

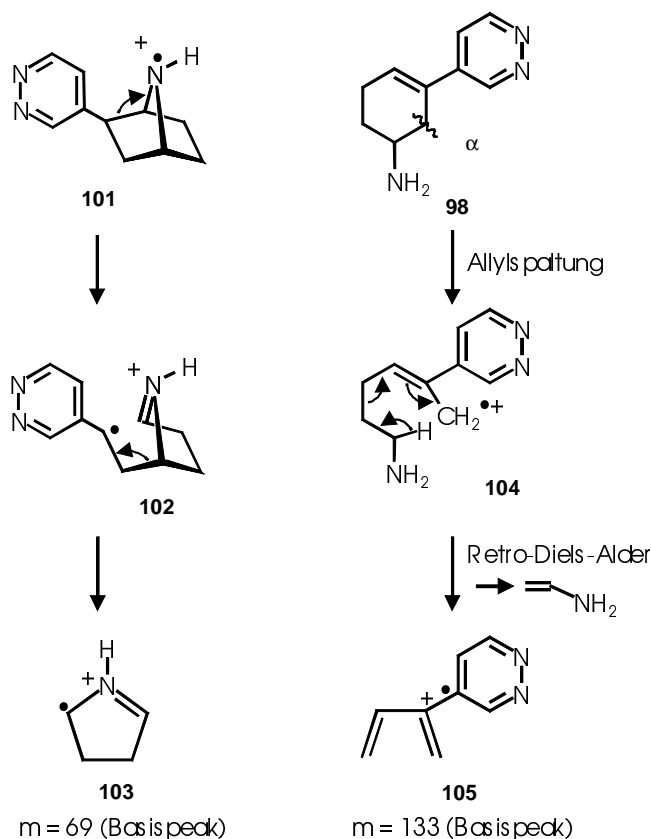


Abb. 15: Fragmentierungsmuster zu den Basispeaks von **38** und **98**

Bei der Fragmentierung des Cyclohexenderivats **98** ist die Spaltung zwischen C-1 und C-2 doppelt α -aktiviert (α -Allyl- und -Aminaktivierung), es erfolgt zuerst eine Spaltung und anschließend eine Retro-Diels-Alder-Reaktion.

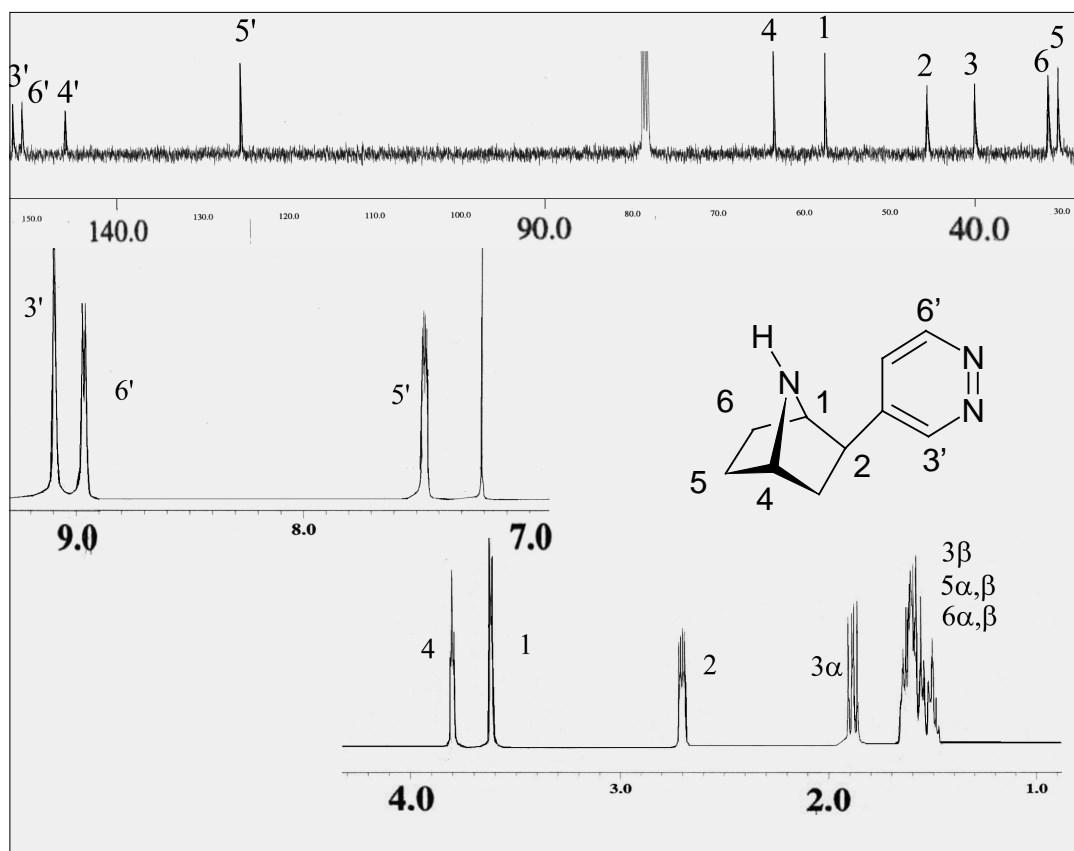


Abb. 16: Die ^{13}C - (oben) und ^1H - (Aromatenbereich: m., Aliphatenbereich: u.) NMR Spektren von **38** zeigen auffällige Analogien zum Epibatidin⁷⁴

1.4.3. Kristallstrukturanalyse mit Einkristallen von 38

Nach der spektroskopischen Charakterisierung gelang die Gewinnung von Einkristallen, geeignet für die Durchführung einer Kristallstrukturanalyse. Diese erfreuliche Tatsache war von besonderer Bedeutung, da weltweit bisher noch keine Kristallstruktur von Epibatidin- oder entsprechender Analoga verfügbar ist. Die Kristallstrukturdaten sollten geeignet sein, die Sheridan-Theorie zu stützen, theoretische Konformationsberechnungen zu bestätigen und die bis dato nur mit spektroskopischen Mitteln und Modellen konkretisierten Vorstellungen der Geometrie des Bicyclus zu optimieren.

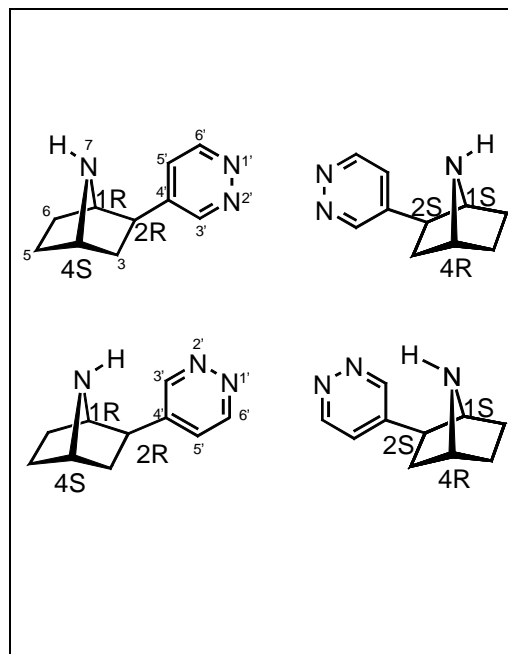
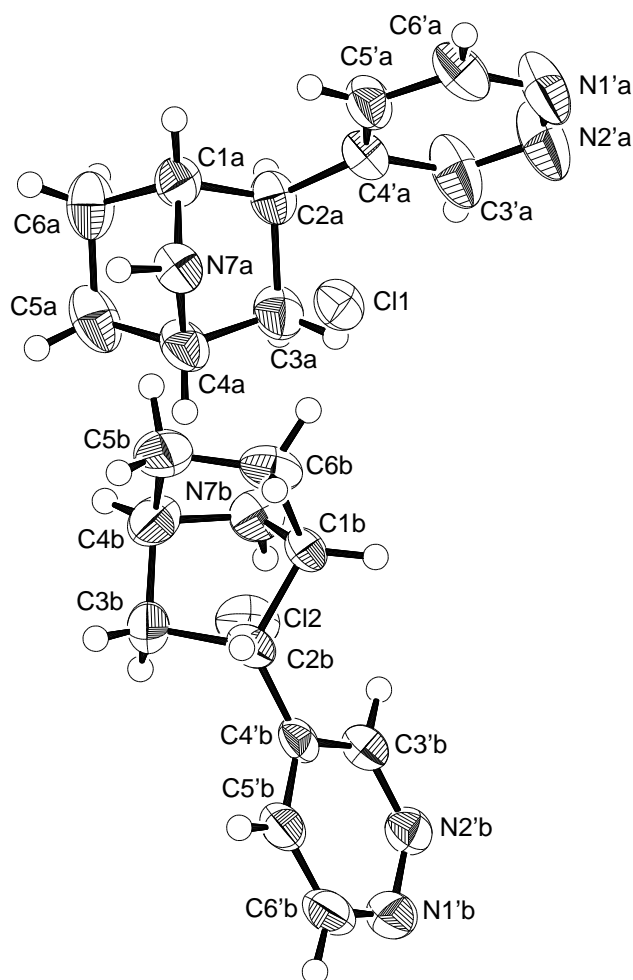


Abb. 17 ORTEP Diagramm (Ellipsoide mit 50% Wahrscheinlichkeit) von 2 Konformationen im Kristall von je einem Enantiomer **38a** (oben) und **38b** (unten)

Die Kristallstrukturdaten der beiden Konformeren **38A** und **38B** eröffneten erstmals die Möglichkeit, die zuvor aus NMR-Daten gewonnene Erkenntnis über die Molekülgeometrie, Bindungslängen und Bindungswinkel zu überprüfen und evtl. zu korrigieren.

Es zeigt sich, daß die C-C-Bindungslängen nur geringfügig unterschiedlich sind und zwischen 1.503-1.558 Å schwanken, typisch für Bindungslängen zwischen zwei sp^3 -Kohlenstoffen. Die C-C-C-Bindungswinkel weichen mit 103° nur geringfügig vom Tetraederwinkel 109.5° ab. Die markanteste Stauchung zeigt der C-N-C-Bindungswinkel von 95.5° , immerhin eine Differenz von 14° im Vergleich mit dem Tetraederwinkel.

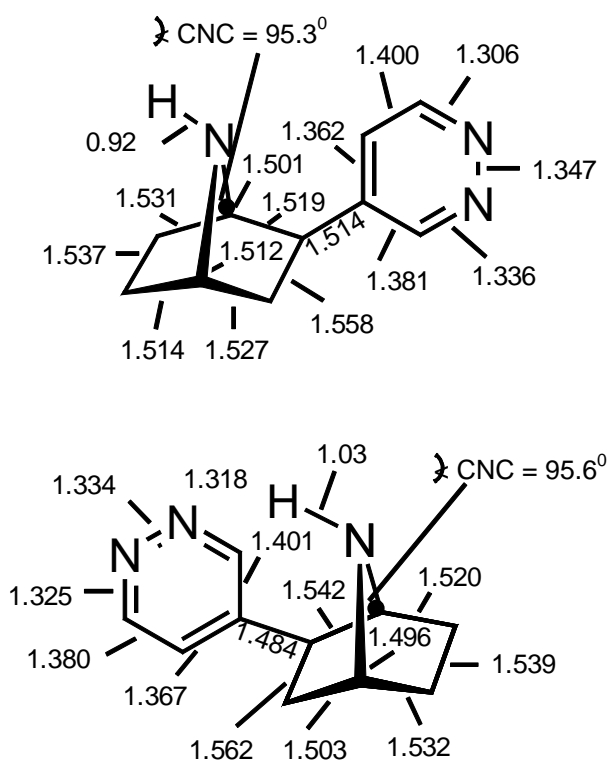





Abb. 18: Bindungslängen (Å) und CNC-Bindungswinkel je eines Enantiomers mit unterschiedlicher Konformation

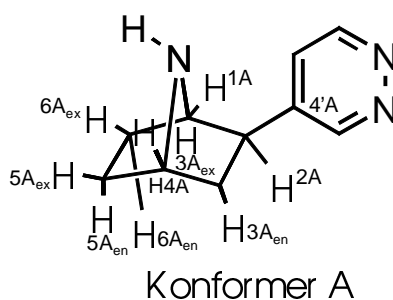
Dies weist auf eine erhebliche Ringspannung hin, vergleichbar mit der des Azetidins. Die Analogie mit Azetidin erklärt auch die Tendenz des Azabicyclo[2.2.1]heptansystems, leicht Ringöffnungsreaktionen einzugehen. Die Basizität dürfte im Vergleich zu nichtgespannten Aminen nicht verringert sein, wie ein Vergleich von Azetidin mit Piperidin zeigt:

| Amin | | pK _a von BH ⁺ (in wäßr. Ethanol gem.) |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| Aziridin |  | 8.04 |
| Azetidin |  | 11.29 |
| Piperidin |  | 9.90 |

Tab. 3: pK_a-Werte von protonierten cyclischen Aminen⁷⁵

Infolge der Stauchung des C-N-C-Bindungswinkels erhöht sich der *p*-Orbitalcharakter der C-N-Bindung und (zum Ausgleich) der *s*-Orbitalcharakter der C-H-Bindung. Die Auswirkung von Spannung auf die Aminbasizität wird von Alder⁷⁵ ausführlich in einem Übersichtsartikel beschrieben.

In verschiedenen Artikeln⁷¹ wurden mit Hilfe der Karplus-Theorie die H-C-C-H-Torsionswinkel im 7-Azabicyclo[2.2.1]heptangerüst des Epibatidins vorausgesagt. Das Vorliegen der Kristallstruktur von **38** bietet eine Gelegenheit diese Aussagen zu überprüfen.



| Atomverbund | Torsionswinkel* im Kristall | Theor.Kopplungs- konstante** | Beob.Kopplungs- konstante*** |
|--------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| 1AH-C1a-C-2a-2AH | 70° | 0.7 Hz | < 1Hz |
| 3A _{ex} H-C3a-C2a-2AH | 131° | 3.8 Hz | 5.0 Hz |
| 3A _{en} H-C3a-C2a-2AH | 11° | 7.9 Hz | 9.1 Hz |
| 3A _{ex} H-C3a-C4a-4AH | 23° | 6.9 Hz | ≈ 4 Hz |
| 3A _{en} H-C3a-C4a-4AH | 97° | ≈ 0 Hz | ≈ 0 Hz |
| 5A _{ex} H-C5a-C4a-4AH | 42° | 4.4 Hz | ≈ 4 Hz |
| 5A _{en} H-C5a-C4a-4AH | 78° | ≈ 0 Hz | ≈ 0 Hz |
| 6A _{ex} H-C6a-C1a-1AH | 56° | 2.4 Hz | ≈ 2.5 Hz |
| 6A _{en} H-C6a-C1a-1AH | 64° | 1.3 Hz | ≈ 0 Hz |

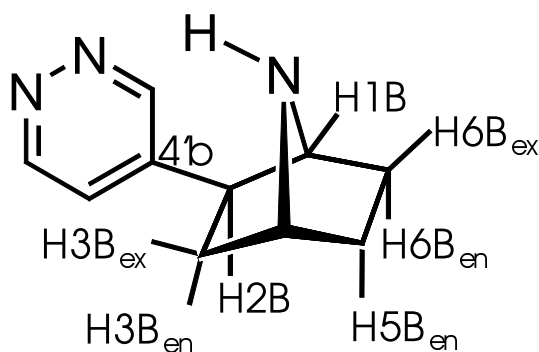
* Absolutwerte

** $^3J = 8.5 \cos^2 \varnothing - 0.28$ $0^\circ < \varnothing < 90^\circ$; $9.5 \cos^2 \varnothing - 0.28$ $90^\circ < \varnothing < 180^\circ$ (nach Karplus)

*** von **38** in Lösung (CDCl₃); eine Unterscheidung der Konformere ist nicht möglich.

Tab. 4: *Vergleich der theor. Kopplungskonstanten von Konformer A, die anhand der Kristallstruktur bestimmt werden, mit exp. gewonnenen Kopplungskonstanten*

Die aus Kristallstrukturdaten der beiden konformationsisomeren Epibatidinanaloga erhältlichen H,H-Torsionswinkel erlauben erstmals, die experimentell durch ^1H -NMR-Spektroskopie ermittelten ^3J -Kopplungen mit denen aus den Torsionswinkeln berechenbaren zu vergleichen (s. Tab. 4 und 5).



Konformer B

| Atomverbund | Tors.winkel* \varnothing° | theor. K.-Konst.** (Hz) | beob. K.-Konst.*** (Hz) |
|--------------------------------|-------------------------------------|----------------------------|----------------------------|
| 1BH-C1b-C2b-2BH | 86 | ≈ 0 | < 1 |
| 3B _{ex} H-C3b-C2b-2BH | 135 | 4.5 | 5.0 |
| 3B _{en} H-C3b-C2b-2BH | 15 | 7.7 | 9.1 |
| 3B _{ex} H-C3b-C4b-4BH | 45 | 3.9 | ≈ 4 |
| 3B _{en} H-C3b-C4b-4BH | 75 | ≈ 0 | ≈ 0 |
| 5B _{ex} H-C5b-C4b-4BH | 35 | 5.4 | ≈ 4 |
| 5B _{en} H-C5b-C4b-4BH | 85 | ≈ 0 | ≈ 0 |
| 6B _{ex} H-C6b-C1b-1BH | 52 | 2.9 | ≈ 2.5 |
| 6B _{en} H-C6b-C1b-1BH | 69 | 0.8 | < 1 |

* Absolutwerte

** $^3\text{J} = 8.5 \cos^2 \varnothing - 0.28$ $0^\circ < \varnothing < 90^\circ$; $9.5 \cos^2 \varnothing - 0.28$ $90^\circ < \varnothing < 180^\circ$ (nach Karplus)

*** von **38** in Lösung (CDCl_3); eine Unterscheidung der Konformere ist nicht möglich.

Tab. 5: Vergleich der mittels ^1H -NMR-Spektroskopie gemessenen Kopplungskonstanten von Konformer B mit den aus den Torsionswinkeln (Kristallstrukturdaten) theoretisch berechneten.

Die in Tab. 4 und 5 gezeigten Kopplungskonstanten zeigen sehr gute Übereinstimmung. Auffallende H-C-C-H-Torsionswinkeldifferenzen zwischen den Konformeren A

und B lassen sich lediglich beim Torsionswinkel 1H-C1-C2-2H feststellen, der für Konformer A 70° , für Konformer B 86° beträgt sowie für den Torsionswinkel $3\text{H}_{\text{ex}}\text{-C3-C4-4H}$ mit 23° für Konformer A und 45° für Konformer B. Diese Differenzen dürften auf die Rotation des Pyridazinrestes um die zentrale Achse zurückzuführen sein. Die minimalen Torsionswinkelschwankungen (max. um ca. 20°) können mit der Starrheit des 7-Azabicyclo[2.2.1]-heptangerüsts erklärt werden. Diese Starrheit bewirkt auch, daß die Moleküle in Lösung sehr wahrscheinlich ähnliche Konformationen einnehmen wie im Kristall. Es scheint daher legitim, die Karplus-Gleichung zur – zumindest qualitativen Konformationsanalyse – heranzuziehen, wie die vorliegenden Vergleiche zeigen.

Unabhängig von der Gültigkeit der Karplus-Gleichung für die Konformationsanalyse stellt sich die Frage, welches der beiden Konformere A oder B energieärmer ist. Wegen des starren bicyclischen Grundgerüsts bestimmen zwei Phänomene Konformationsänderungen des Pyridazinanalogons des Epibatidins:

1. Die Inversion am dreifach substituierten Stickstoffs des 7-Azabicyclo[2.2.1]-heptansystems: Der N-H-Rest ist zum Pyridazinrest entweder „syn“ oder „anti“- positioniert.
2. Die Rotation des Pyridazinrests um die zentrale Achse.

Hilfestellung zur Beantwortung obiger Frage bietet eine theoretische Studie des Konformationsprofils von Epibatidin, die Campillo et al.⁷⁶ durchgeführt haben. Die Studie ergab sowohl für Molekül-Mechanik- als auch für MO-Berechnungen (semiempirisch und ab initio) sechs Minima für das am N-7 nicht protonierte Epibatidin.

Die sechs Minima konnten in drei Paare aufgeteilt werden, wobei Paar 1 (1A und 1D, Abb.19) durch einen „anti“-ständigen N-H-Rest und jeweils einen C1-C2-C3'-C2' -Torsionswinkel von 60° bzw. 240° (Torsionswinkeldifferenz: 180°), Paar 2 (1B und 1E) durch „syn“-ständigen N-H-Rest und jeweils einen C1-C2-C3'-C2' -Torsionswinkel von 70° bzw. 250° (Torsionswinkeldifferenz: 180°) und Paar 3 (1C

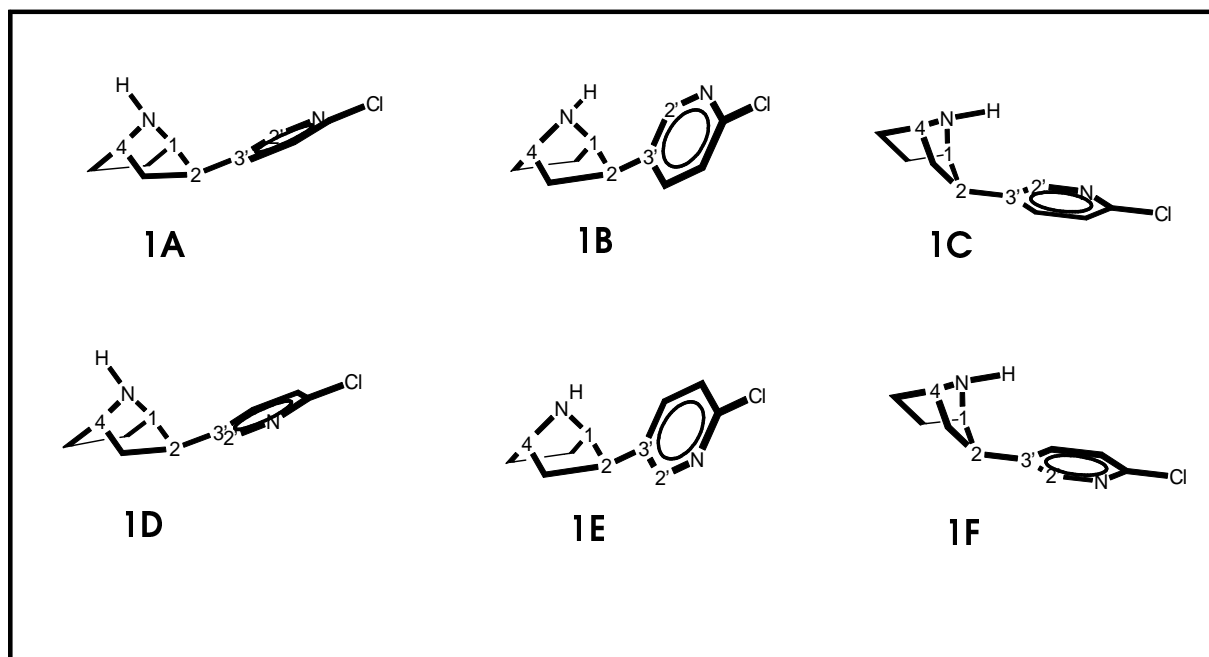


Abb. 19: Die für **1** ermittelten 6 Konformationsminima **1A** – **1F**⁷⁶

und **1F**) durch „syn“-ständigen N-H-Rest und jeweils einen Torsionswinkel von 20° bzw. 200° (Torsionswinkeldifferenz: 180°) gekennzeichnet ist.

Die Inversionsbarriere am Stickstoff beträgt ca. 11-12 kcal/mol und die Rotationsbarriere um die zentrale Bindung zwischen den zwei Heterocyclen max. 5 kcal/mol. Die relativen Energien der Maxima differieren um lediglich ca. 1 kcal/mol. Das energieärmste Konformer **1A** wird durch einen „anti“-ständigen N-H-Rest und einen Torsionswinkel von 60° charakterisiert. Die Energiebarrieren sind derart gering, daß sowohl in Lösung als auch in der Gasphase bei Raumtemperatur ein Gemisch aller Konformer vorliegt. Wegen der Bioisosterie des Chlorpyridylrests mit dem Pyridazinrest kann diese Studie zu einem qualitativen Vergleich Epibatidin/Pyridazinanalogon herangezogen werden.

Konformer **93A** besitzt einen „anti“-ständigen N-H-Rest und einen C1a-C2a-C4'a-C3'a-Torsionswinkel von 176.7°. Es ist daher mit dem energiearmen Konformer **1D** der theoretischen Studie für die Epibatidinbase vergleichbar. Konformer **93B** hat einen „syn“-ständigen N-H-Rest und einen C1b-C2b-C4'b-C3'b-Torsionswinkel von -26.3° (333.7°) und könnte mit dem energiearmen Epibatidin-Konformer **1E** verglichen werden, das eine ca. 1-3 kcal/mol höhere relative Energie besitzt. Für den Energieunterschied dürften intramolekulare Dipol-Dipol-Wechselwirkungen

verantwortlich sein. In der theoretischen Studie besitzt das energieärmste Konformer auch das größte Dipolmoment.

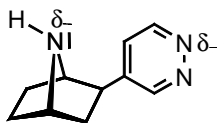


Abb.20: Intramolekulare Dipol-Dipol-Wechselwirkungen in Konformer **38A**

Ein weiterer wichtiger Aspekt ist der Abstand zwischen N7 und den Stickstoffatomen des Pyridazinsystems, weil wichtige nAChR-Pharmakophormodelle die relevanten N-N-Abstände von Liganden mit der Rezeptoraffinität korrelieren.

Die aktuellen Pharmakophor-Modelle, die Pharmakon-Rezeptor-Wechselwirkungen von max. vier Pharmakophorelementen berücksichtigen, versuchen einen optimalen Abstand zwischen zwei pharmakophoren Gruppen zu präzisieren.

Eine dieser pharmakophoren Gruppen besteht aus einer basischen protonierbaren Stickstofffunktion (N-7 im 7-Azabicyclo[2.2.1]heptangerüst), die andere aus einer weniger basischen Stickstofffunktion (z.B. den Pyridazinstickstoffatomen) oder einer Carbonylsauerstofffunktion. In den klassischen Modellen werden für die Ermittlung der N-N-Abstände entweder Kristallstrukturdaten oder Ergebnisse aus energieminierten ab initio-Konformationsberechnungen genutzt, die auf Verhältnisse in Lösung direkt übertragen werden. Optimale N-N-Abstände liegen nach Beer et al.⁹ bzw. Sheridan¹⁰ bei ca. 4.8 Å und nach Glennon et al.¹¹ bei ca. 5.5 Å. Holladay et al.² haben zusätzlich berücksichtigt, daß die Rotations- und Inversionsbarrieren in relevanten Ligandenmolekülen sehr gering sind, und in Lösung bei Raumtemperatur deshalb eine Mischung aller möglichen Konformere vorliegt. Das an den nAChR-Rezeptor gebundene Konformer muß daher nicht zwangsläufig das Energieärmste sein.

Holladay² berücksichtigte dies und postulierte nach Superposition der verschiedenen Konformere von (S)-Nikotin (**2**), (-)-Epibatidin (**1**) und A-85380 (**6**, **I = H**) drei N-N-Abstände, bei denen sein 4-PunktModell gültig ist: 1) 4.6 Å, 2) 5.6 Å, 3) 6.3 Å.

Um zu verifizieren, ob unser Pyridazin-Bioisoster des Epibatidins **38** mit seinen N-N-Abständen zu diesen Modellvorstellungen paßt, wurden die entsprechenden Abstände in beiden Konformationen bestimmt; dabei ergibt sich folgendes Bild:

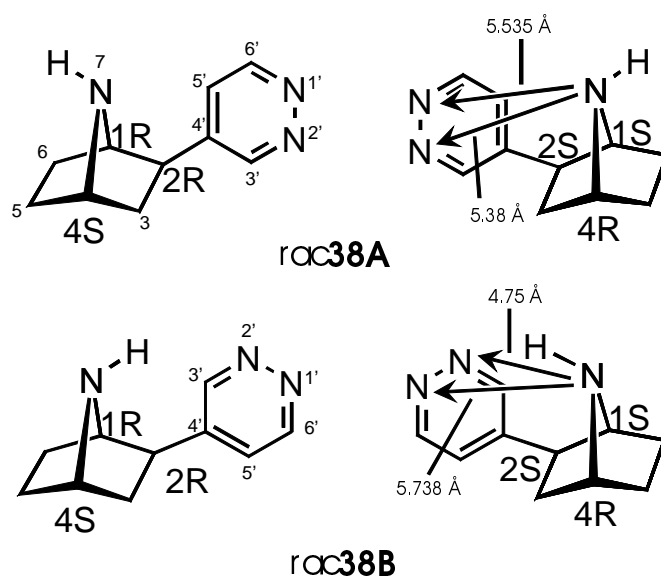


Abb. 21: Relevante N-N-Abstände für zwei Konformere A und B von **38** aus Kristallstrukturdaten gewonnen

Wegen der Starrheit des 7-Azabicyclo[2.2.1]heptangerüsts sind Konformationsänderungen von **38** durch die Inversion am N-7-Atom und durch die Rotation um die zentrale, die beiden Heterocyclen verknüpfende Bindung (das entspricht der N-1'-C4'-Achse) bedingt. Der N-7-N1'-Abstand ist in beiden Konformeren A und B (s. Abb.21) mit 5.535 Å bzw. 5.738 Å nahezu konstant.

Dieser N7-N1'-Abstand steht in guter Übereinstimmung sowohl mit dem aus molecular modeling-Studien gewonnenen N-N-Abstand des Epibatidins (**1**) (5.51 Å)² als auch dem optimalen N-N-Abstand in den Modellen von Glennon et al.¹¹ und Holladay².

Je nach C1-C2-C4'-C3'-Torsionswinkel differiert dagegen der N-7-N-2'-Abstand. Im Konformer A beträgt der Torsionswinkel 176.6° und im Konformer B -26.3°. Es liegen also zwei Konformere vor, die sich im Torsionswinkel um die zentrale Achse um ca. 200° unterscheiden. Der N7-N2'-Abstand in Konformer A (5.38 Å, Torsionswinkel: 176.6°) ist mit dem N-N-Abstand im Epibatidin vergleichbar, der in Konformer B (4.75 Å, Torsionswinkel: -26.3°) gleicht eher dem Wert für (S)-Nikotin (**2**) (4.87 Å).

1.4.4. Strukturvariationen des Pyridazin-Bioisosteren **38**

Die sehr gute Übereinstimmung der relevanten Strukturdaten für das Pyridazin-Bioisoster **38** mit Epibatidin (**1**) im Einklang mit optimierten Pharmakophor-Modellvorstellungen veranlaßte die Synthesen von Strukturvariationen von **38**, um deren Auswirkung auf das nAChR-Bindungsverhalten prüfen zu können:

1. Die Einführung von Chlor- oder anderen Halogenresten in 3-Position des Pyridazinpharmakophors sollten deren Einfluß auf Bindungsaffinitäten ausloten. Epibatidin zeigt beim Entfernen des Chlorsubstituenten an C-2 bzw. nach Einführen von anderen Halogensubstituenten in die 2'-Position des Pyridinrests kaum eine Änderung der Bindungsaffinität an nAChR.²
2. Eine Acetylierung von N-7 sollte demonstrieren, ob eine in vivo-Deacetylierung erfolgen kann.
3. Alkylierungen von N-7 sollten deren Auswirkung auf die Bindungsaffinität an nAChR abklären. Während z.B. die Methylierung von (-)-Nornikotin (**106**) eine erhöhte Affinität hervorruft, ist z.B. beim Wechsel von (-)-Cytisin (**3**) zu N-Methylcytisin (Caulophyllin) (**107**) eine Verringerung zu beobachten.⁷⁷

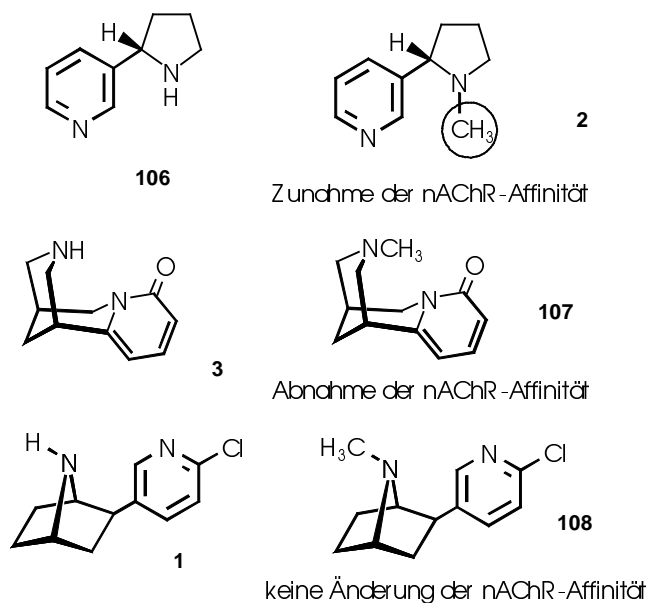
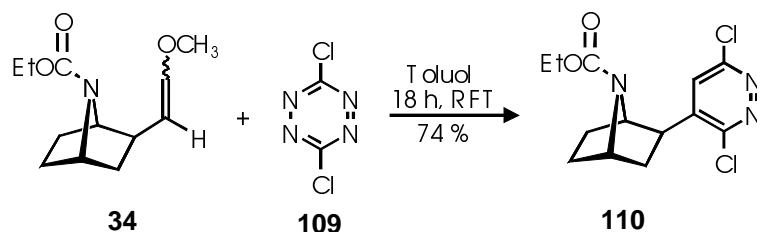


Abb. 22: Einige Auswirkungen von Methylierungen auf die nAChR-Affinität

Die Methylierung des Epibatidins ergibt keine wesentliche Änderung der Bindungsaffinität.

Bei der Syntheseplanung zur Einführung eines oder mehrerer Chlor- bzw. Halogensubstituenten in den Pyridazinring mußte berücksichtigt werden, daß z.Z. kein monosubstituiertes halogeniertes Tetrazin für die vorgesehene Cycloadditionsreaktion verfügbar ist und eine nachträgliche Halogenierung nach Einführung des Pyridazinpharmakophors nicht möglich erschien.

Der Enolether **34** wurde daher mit 3,6-Dichlortetrazin in Toluol umgesetzt, wobei man das zu erwartende, bicyclische zweifach chloresubstituierte Pyridazinanalogon des Epibatidins in einer Ausbeute von 74% erhielt.⁷³



3,6-Dichlorpyridazine reagieren empfindlich gegenüber Nucleophilen, da ein Chlorsubstituent glatt substituiert werden kann gemäß einer nucleophilen Substitution am Heteroaromaten (S_{NAr}). Aus diesem Grund führten Entschützungsversuche mit den zweifach chloresubstituierten Vorstufen (TMSI, HBr/AcOH, HCl) zu komplexen Gemischen, deren ^1H -NMR-Spektren nicht mehr die für das bicyclische System charakteristischen Signale z.B. für 1-H, 2-H und 4-H aufzeigten. Hydrierungs- und

Substitutionsversuche mit ethanolischer Ammoniaklösung waren ebenfalls wenig erfolgreich, so daß es erst wieder sinnvoll erschien, die vorgesehene Strategie erneut zu verfolgen, wenn ein einfach chlosubstituiertes Tetrazin für entsprechende Cycloadditionen zur Verfügung steht.

1.4.4.1. Die Acetylierung des Stickstoffs N-7 von **38**

Die Acetylierung von **38** erwies sich gleichfalls als nicht trivial. Im Gegensatz zum Epibatidin⁷⁸, das schon mit Acetanhydrid in das entsprechende N-Acetylderivat umwandelbar war, erwies sich Acetanhydrid für das Pyridazinanalogon **38** als ungeeignetes Reagenz, da offenbar der Pyridazinring ebenfalls acetyliert wird, wie aus massenspektroskopischen Untersuchungen leicht erkennbar war. Daneben führten Ringöffnungsreaktionen unter Zerstörung des bicyclischen Ringsystems zu komplexen Gemischen. Auch Variationen der Mengenverhältnisse (Amin : Acetanhydrid = 1 : 1) führten nicht zum Ziel.

Erst die Verwendung⁷⁹ des selektiven Acetylierungsreagenzes Pentafluorphenylacetat **111**⁸⁰ ergab das gewünschte N-Acetylderivat **112** in einer Ausbeute von 69%. Von dem Zielmolekül **112** mußte in sorgfältiger chromatographischer Trennung ($\Delta R_f = 0.05$) das Nebenprodukt **113** separiert werden, das trotz milder Reaktionsbedingungen durch Ringöffnung entstand. Auffallend im ¹H-NMR-Spektrum ist das Auftreten von zwei Signalsätzen, hervorgerufen durch zwei Rotamere von **112**.

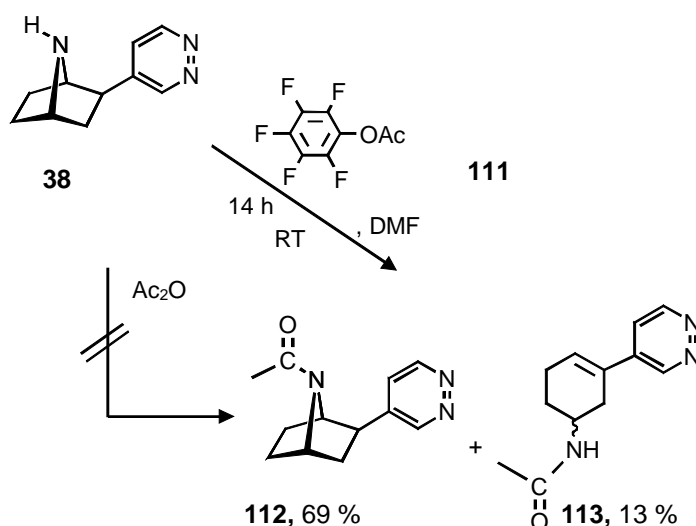


Abb. 23: Acetylierung von **38** mit Pentafluorphenylacetat in DMF

Die Interkonversion zwischen den Rotameren ist im Sinn der NMR-Zeitskala derart verlangsamt, daß man für Rotamer A und B in den NMR-Spektren unterschiedliche Signalsätze registriert. Da sich die meisten Signale überlagern, ist besonders das von 2-H signifikant; es ermöglicht das Verhältnis der beiden Rotameren zu bestimmen (s. Abb. 24).

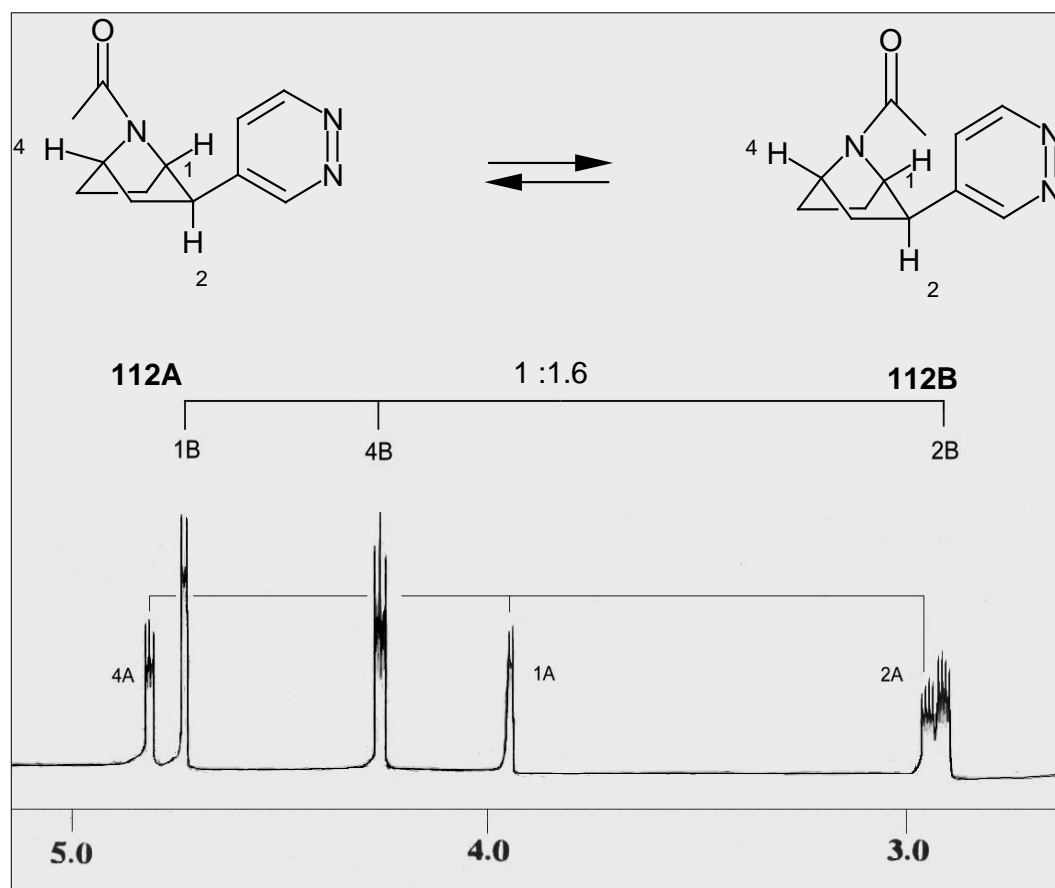


Abb. 24: Ausschnitt aus dem ^1H -NMR-Spektrum (500 MHz) für die Protonen 2-H, 1-H und 4-H von **112** in CDCl_3

Das ^1H -NMR-Spektrum kann mit dem von N-Acetylepibatidin⁷⁸ verglichen werden. Theoretische Betrachtungen ergaben, daß sich die N-Acetylgruppe im Pyridazinbioisosteren **112** unabhängig vom Substituenten an C-2 koplanar zu C-1-N-7-C-4 befindet.

Während beim N-Acetylepibatidin die beiden Rotamere im Verhältnis 1:1 vorliegen, ergibt sich bei **112** ein Verhältnis von **112A** : **112B** = 1 : 1.6 . Der höhere Anteil an **112B** läßt sich möglicherweise damit erklären, daß für **112B** stärkere intramolekulare Dipol-Dipol-Wechselwirkungen denkbar sind, die zu einer Bevorzugung dieser Species führen. Wegen der Labilität von **112** (schon bei Raumtemp. erfolgt in Lösung teilweise Umlagerung in das Cyclohexenderivat **113**) ließen sich zur Bestimmung der Koaleszenztemperatur keine NMR-Messungen bei erhöhten Temperaturen durchführen.

1.4.4.2. Die Methylierung des Stickstoffs N-7 von **38**

Bei dem Versuch die N-Methylverbindung zu gewinnen, wurde festgestellt, daß Standardbedingungen nicht zum Ziel führten. Alkylierende Reagenzien wie Methyljodid oder Methyltriflat führten zu grün-blauen komplexen Mischungen, deren ¹H-NMR-Spektren keine für das 7-Azabicyclo[2.2.1]heptansystem typischen Signale aufwiesen.

Der Pyridazinrest erwies sich zudem als empfindlich gegenüber reduktiven Reagenzien: Die Reduktion der Carbamatfunktion von **32** mit LiAlH₄, der Einsatz von Trioxan/Natriumcyanoborhydrid und die Eschweiler-Clarke-Methylierung mit Ameisensäure/Formaldehyd führten nicht zur Zielverbindung. Daher wurde eine andere Synthesefolge zur Gewinnung des N-methylierten Pyridazinanalogons **38** des Epibatidins entwickelt.

Die Einführung des Pyridazinrestes sollte in der letzten Synthesestufe erfolgen, da dessen Empfindlichkeit Grund für die Erfolglosigkeit der bisher vorgenommenen Versuche sein dürfte. Beim Epibatidin⁸¹ traten bei Methylierungsexperimenten derartige Schwierigkeiten nicht auf, wie der Literatur zu entnehmen ist. Sowohl reduktive Alkylierung als auch Umsetzung mit Alkyltriflaten führten glatt zu den gewünschten N-Alkylepibatidinen.

Die retrosynthetische Analyse ergab, daß für die Bildung des Endprodukts ein N-methyliertes elektronenreiches Dienophil wie der Enolether **114** geeignet erschien.

Dieser ließ sich durch Reduktion der carbamat-geschützten Vorstufe **34** mit LiAlH_4 in 87 % Ausbeute rein gewinnen, wenn die Reaktionszeit 12 h nicht überschritt.

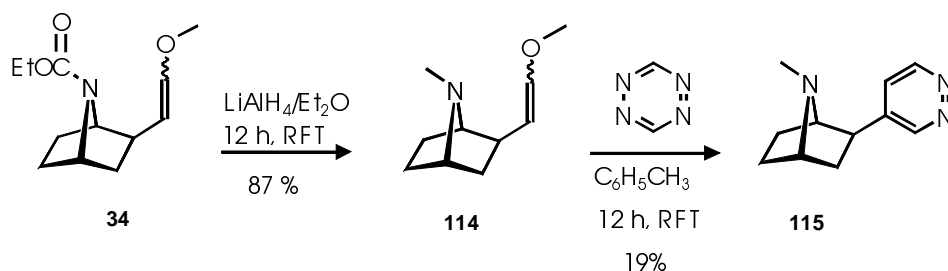
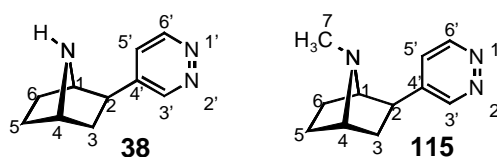


Abb. 25: Bildung der N-methylierten Verbindung **115**

Der Enolether **114** erwies sich als ausreichend reaktiv und reagiert mit dem unsubstituierten Tetrazin zum gewünschten Pyridazin **115**, allerdings mit nur mäßiger Ausbeute von 19%. Offensichtlich tritt unter den Reaktionsbedingungen in Anwesenheit des nucleophilen Amins teilweise Zersetzung ein. Dies konnte auch durch Variation der Reaktionsbedingungen nicht vermieden werden.



| | δ_{C} 38 | δ_{C} 115 |
|------|-------------------------------|--------------------------------|
| C-1 | 62.2 | 67.0 |
| C-2 | 44-8 | 45.8 |
| C-3 | 39.5 | 40.7 |
| C-4 | 56.4 | 61.2 |
| C-5 | 31.3 | 26.4 |
| C-6 | 30.2 | 25.5 |
| C-7 | - | 34.5 |
| C-3' | 152.2 | 152.3 |
| C-4' | 145.7 | 146.8 |
| C-5' | 124.5 | 124.8 |
| C-6' | 151.0 | 151.0 |

Tab. 6: ^{13}C -NMR-Daten der Verbindungen **38** und **115**

Der +I-Effekt des Alkylsubstituenten bewirkt, wie ^1H -NMR-Daten offenbaren, für die Protonen 1-H und 4-H eine Hochfeldverschiebung von $\Delta\delta \approx 0.4$ ppm.

Die Auswirkungen der zusätzlichen N-CH₃-Funktion im ^{13}C -NMR-Spektrum von **115** sind signifikanter: dies gilt insbesondere für die δ -Werte von C-1, C-4 sowie C-5 und C-6. Für C-1 und C-4 beobachtet man eine Tieffeldverschiebung von ca. 5 ppm, für C-5 und C-6 eine Hochfeldverschiebung von ca. 5 ppm als Auswirkungen des Alkylsubstituenten. Die Tieffeldverschiebung läßt sich mit dem β -Effekt und die Hochfeldverschiebung mit dem γ_{gauche} -Effekt erklären, die Größenordnung von 5 ppm entspricht den Verschiebungsdifferenzen, wie sie auch am Beispiel Tropan/Nortropan registriert wurden.⁸²

Läßt man zur Gewinnung des Enolethers **114** den Hydriddonator LiAlH₄ längere Zeit (> 14 h) auf das Carbamat **34** einwirken, beobachtet man interessanterweise partielle Konfigurationsumkehr an C-2 unter Bildung der beiden diastereoisomeren Enolether **114a** und **114b**. Dementsprechend wurde das Carbamat **34** 20 h mit LiAlH₄ in Diethylether bei Rückflußtemperatur umgesetzt und das gewonnene endo-exo-Gemisch mit Tetrazin umgesetzt.

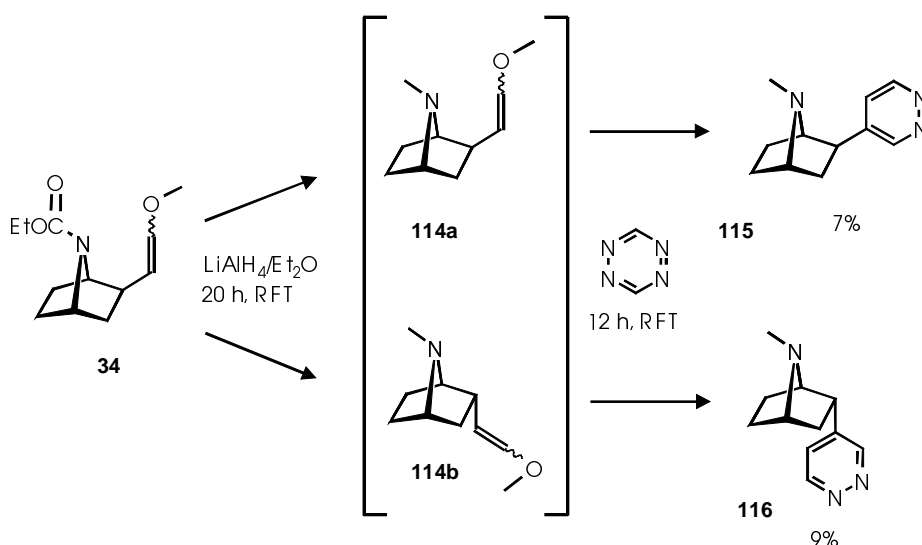


Abb. 27: Bildung von **115** und **116**

Bemerkenswert ist, daß das wegen der 1,3-diaxialen Wechselwirkungen thermodynamisch benachteiligte endo-Produkt **116** in gleichen Anteilen wie das exo-Stereoisomere entsteht. Mittels sorgfältiger säulenchromatographischer Trennung läßt sich zuerst das endo-substituierte Pyridazin **116** und dann das exo-substituierte

Pyridazin **115** eluieren. Die beiden Diastereoisomeren können anhand der unterschiedlichen ^1H -NMR-Spektren identifiziert werden.

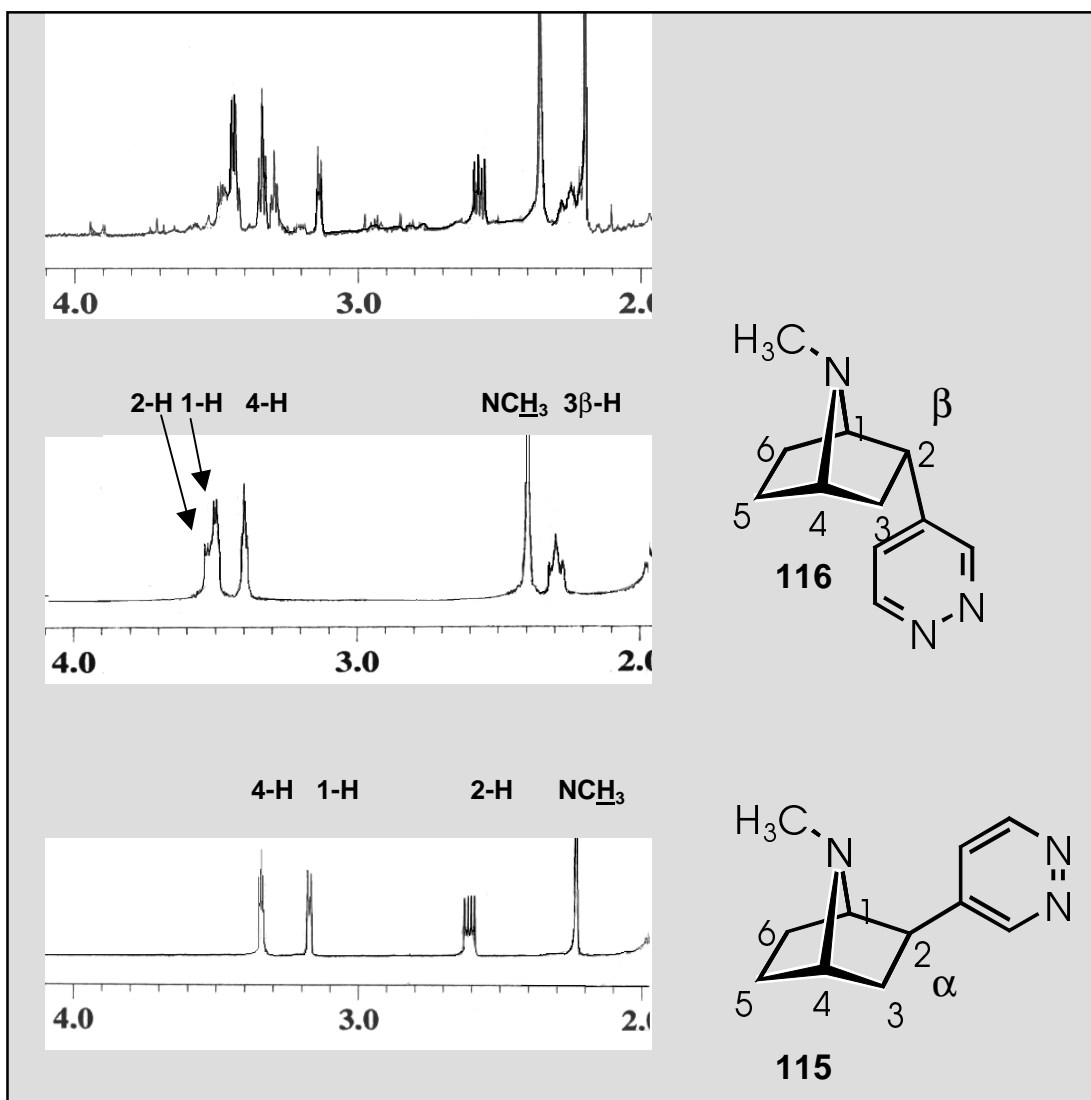


Abb. 28: Ausschnitte aus den ^1H -NMR-Spektren (500 MHz):

1. Rohproduktgemisch (oben) 2. **116** (m.) und 3. **115** (u.)

Während das abgeschirmte Proton 2-H der exo-Verbindung eine dd-Struktur bei $\delta = 2.6$ ppm zeigt, wird das Proton 2-H des endo-Stereoisomeren als Multipllett bei $\delta = 3.5$ ppm registriert.

Außerdem fällt auf, daß nur der exo-ständige Pyridazinrest in **115** das Proton 1-H abschirmt, so daß es vergleichsweise zu 1-H von **116** hochfeldverschoben bei $\delta = 3.1$ ppm auftritt.

1.4.4.3. Die Synthese des N-ethylierten Pyridazin-Bioisosteren **117** des Epibatidins

Das erfolgreiche Syntheseprinzip zur Gewinnung des N-methylierten Pyridazin-Bioisosteren **115** sollte nun genutzt werden, um auch das N-ethylierte Pyridazinanalogon **117** zu erhalten.

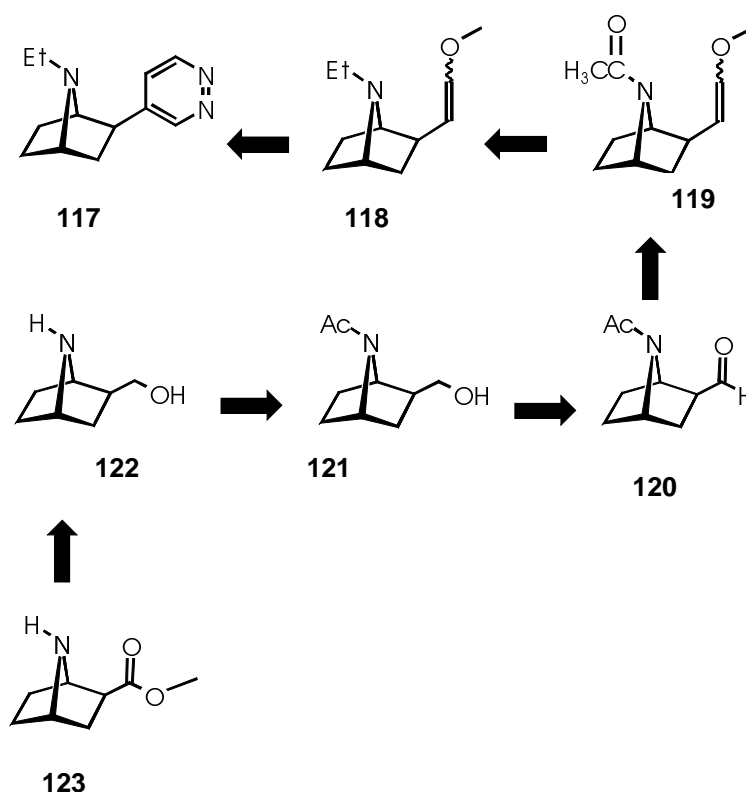


Abb. 29: Retrosynthetische Analyse von **117**

Wie die retrosynthetische Analyse veranschaulicht (s. Abb. 29) sollte die Synthese analog der zum N-Methylderivat **115** verlaufen. Als Schutzgruppe am Aminstickstoff diene anstelle des Carbamats die Acetylgruppe, die nach Reduktion den für eine inverse Diels-Alder benötigten N-ethylierten Enolether **117** liefern sollte.

Als Ausgangssubstanz diente dabei der Aminosäuremethylester **123**, der bereits von Che²² beschrieben wurde. Nach erfolgreicher Reduktion mit LiAlH_4 konnte der entstehende Aminoalkohol **122** selektiv mit Pentafluorphenylacetat⁸⁰ zum N-acetylierten Alkohol **121** umgesetzt werden. Anschließende Oxidation nach Swern führte zum Aldehyd **120**.

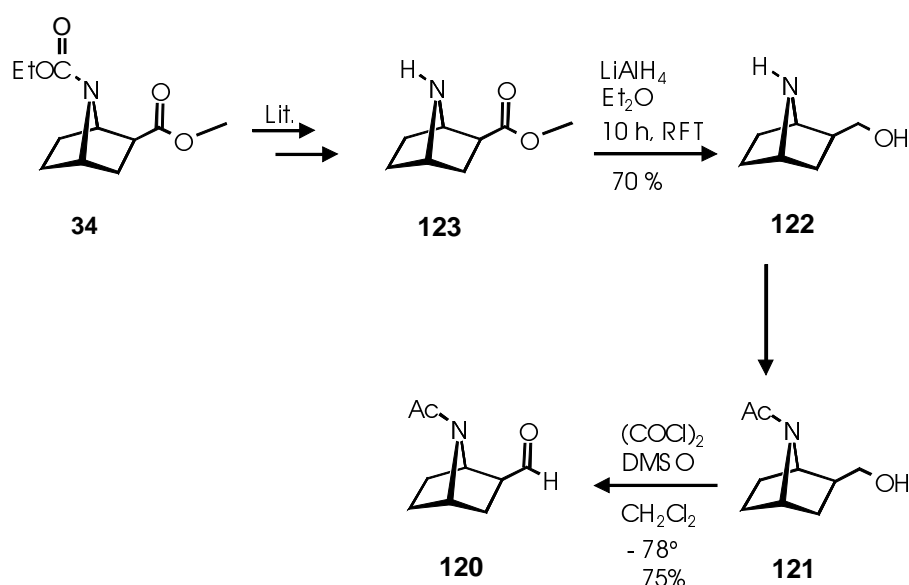


Abb. 30: Synthese des Aldehyds **120**

Die Wittig-Reaktion mit dem Aldehyd **120** verlief erfolglos. Auch Variationen der stöchiometrischen Verhältnisse Aldehyd-Wittig-Reagenz ($1:1 \Rightarrow 1:4$) führten aus bisher nicht ersichtlichen Gründen nicht zur Zielverbindung **118**.

Eine alternative Synthesestrategie unter Nutzung der Tebbe-Reaktion (s.S. 22) brachte schließlich den Erfolg. Zuerst wurde der Aminosäuremethylester **123** mit Trifluormethansulfonsäureethylester **124** N-ethyliert und das entstandene, isolierte Zwischenprodukt **125** mit dem Tebbe-Reagenz **78** zur Reaktion gebracht. Der Enol-ether **126** wurde als Rohprodukt direkt mit Tetrazin zum N-ethylierten Produkt **117** umgesetzt. Die Ausbeuten waren zwar moderat (s. Abb. 31), aber durchaus mit den Ausbeuten zum N-Methylderivat **115** aus dem Enolether **114** (s. S. 62) zu vergleichen. Alle spektroskopischen Daten befinden sich in Übereinstimmung mit der erwarteten Konstitution von **117**.

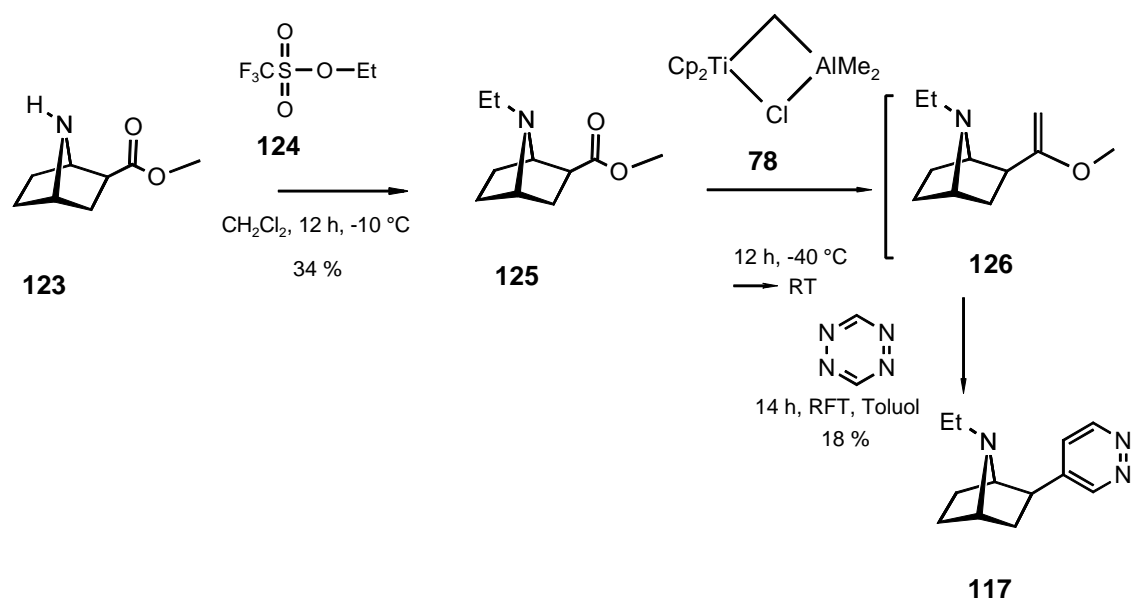
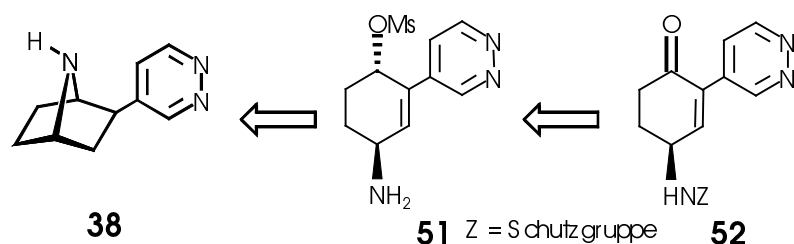


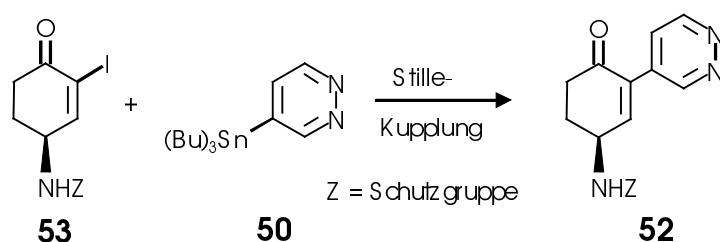
Abb. 31: Erfolgreiche Synthese von **117** mit Hilfe der Tebbe-Reaktion

1.5.1. Versuche zur Gewinnung des Pyridazin-Bioisosteren **38** von (±)-Epibatidin mittels konvergenter Synthese

Eine retrosynthetische Analyse des Bioisosteren **38** von Epibatidin lehrte, daß **51** als Vorstufe durch intramolekulare S_N2 -Reaktion zum Ziel führen müßte.



Verbindung **51** sollte aus dem Pyridazin-substituierten Aminocyclohexenon **52** zugänglich sein. **52** könnte nach unseren Erfahrungen mit Hilfe einer Stille-Kupplung zu gewinnen sein, wenn man 4-Tributylstannylpyridazin **50** mit dem Iod-substituierten Cyclohexenon **53** als Kupplungspartner umsetzt.

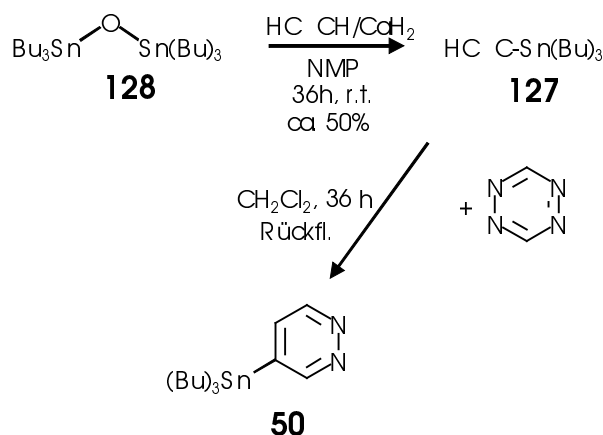


Die Realisierung dieser konvergenten Syntheseroute sollte untersucht und gegebenenfalls optimiert werden.

1.5.1.1. Synthese von 4-Tributylstannylpyridazin **50**

Zur Synthese von 4-Tributylstannylpyridazin **50**²⁶ geht man von Tributylzinnacetylen **127**⁸³ aus. Man gewinnt **127** durch 36 h Einleiten von Acetylen in eine Suspension von Calciumhydrid (CaH_2) in Anwesenheit von Bistributylzinnoxid **128** und N-Methylpyrrolidon als Solvens. Die $\text{C}\equiv\text{C}$ -Dreifachbindung von **127** ist durch die Tributylzinnfunktion ausreichend aktiviert und reagiert mit dem 1,2,4,5-Tetrazin im Sinne einer Diels-Alder-Reaktion mit inversem Elektronenbedarf in siedendem

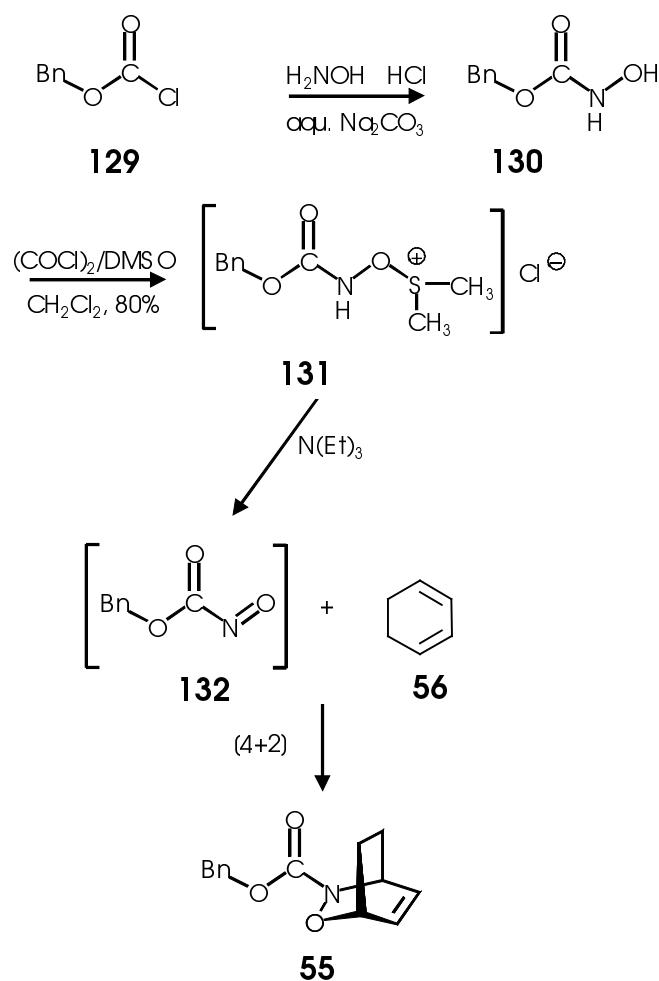
Dichlormethan nach [4+2]-Cycloaddition und N₂-Eliminierung mit ca. 70% Ausbeute zum gewünschten 4-Tributylstannylpyridazin **50**.



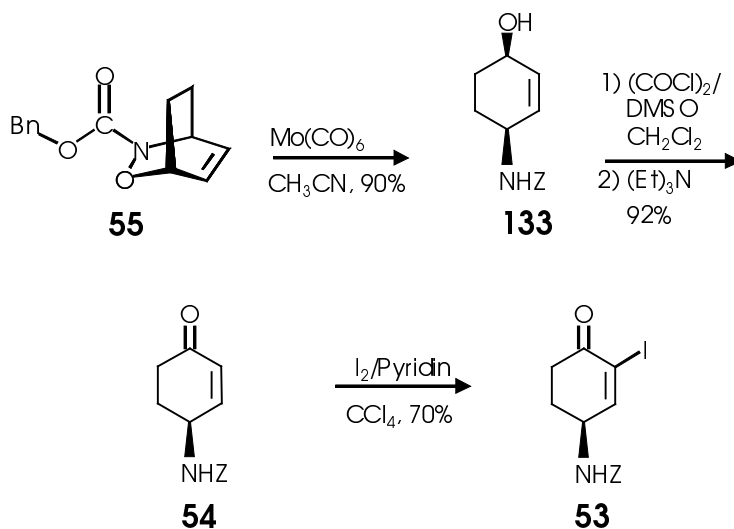
1.5.1.2. Synthese des Jodalkenons **53**

Die Synthese des Jodalkenons **53** wurde abweichend von der Literaturvorschrift durchgeführt. Als Schutzgruppe diente eine Benzyloxycarbonylfunktion. Dies war vorteilhaft, weil sie eine einfache UV-spektroskopische DC-Kontrolle erlaubte.

Die literaturbekannte Synthese von **53** bedient sich wiederum einer Diels-Alder-Reaktion – diesmal mit „normalem“ Elektronenbedarf. Als Dienophil dient die in situ erzeugte Nitrosoverbindung **132**, die mit Cyclohexadien **56** eine [4+2]-Cycloaddition zum bicyclischen Addukt **55** eingeht. Die Nitrosoverbindung **132** gewinnt man ausgehend von Chlorameisensäurebenzylester **129**, der mit Hydroxylamin zunächst das Benzyl-N-hydroxycarbamat **130** liefert. Dessen Oxidation wurde hier vorteilhafterweise nicht unter Einsatz des sonst üblichen hoch brisanten Tetraalkylammoniumperiodats durchgeführt sondern unter Swern-Bedingungen mit DMSO/Oxalylchlorid in 80% Ausbeute realisiert.



Die reduktive Spaltung der N-O-Bindung in **55** gelingt mit Molybdänhexacarbonyl in Acetonitril besonders glatt. Das resultierende cis-Aminoalkenol **133** fällt in ca. 90% Ausbeute an. Zu dessen Oxidation bewährte sich wiederum das Swern-Reagenz $(\text{COCl})_2/\text{DMSO}$, anstatt des sonst üblichen aktivierten MnO_2 . Das geschützte rac. Aminoalkenon **54** ließ sich in 92% Ausbeute gewinnen.



Das Keton **54** kann man durch einfaches Zutropfen von überschüssigem Iod in CCl_4 (vierfacher Überschuß) in Gegenwart von Pyridin mit ca. 70% Ausbeute in die gewünschte Iodverbindung **53** transformieren. Als Mechanismus wird eine nucleophile Addition mit nachfolgender Eliminierung vorgeschlagen.⁸⁴

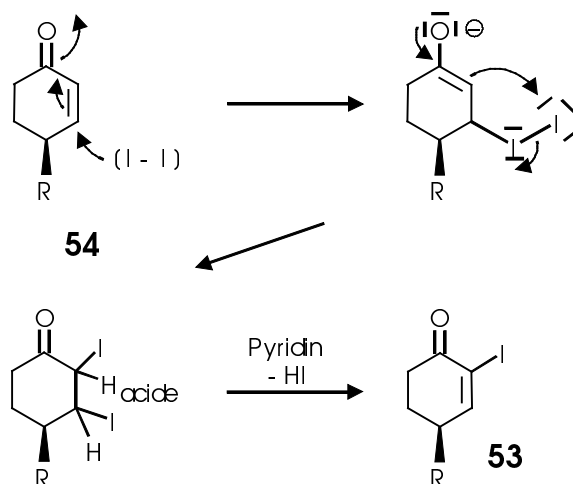


Abb. 32: Mechanismus der α -Iodierung des α,β -ungesättigten Ketons **54**

1.5.1.3. Die Stille-Kupplung des Cyclohexenon-Iodids **53** mit 4-Tributylstannylpyridazin **50**

Mit dem Cyclohexenon-Iodid **53** und dem 4-Tributylstannylpyridazin **50** standen jetzt zwei für eine Stille-Kupplung²⁷⁻²⁸ geeignete Edukte zur Verfügung. Eine derartige Kupplung läßt sich mit dem in Abb. 33 dargestellten Kreisprozeß veranschaulichen, wobei RX ein Alkenylhalogenid, hier das Cyclohexenyljodid **53**, darstellt und R'M die metallorganische Verbindung, hier das Stannylpyridazin **50**.

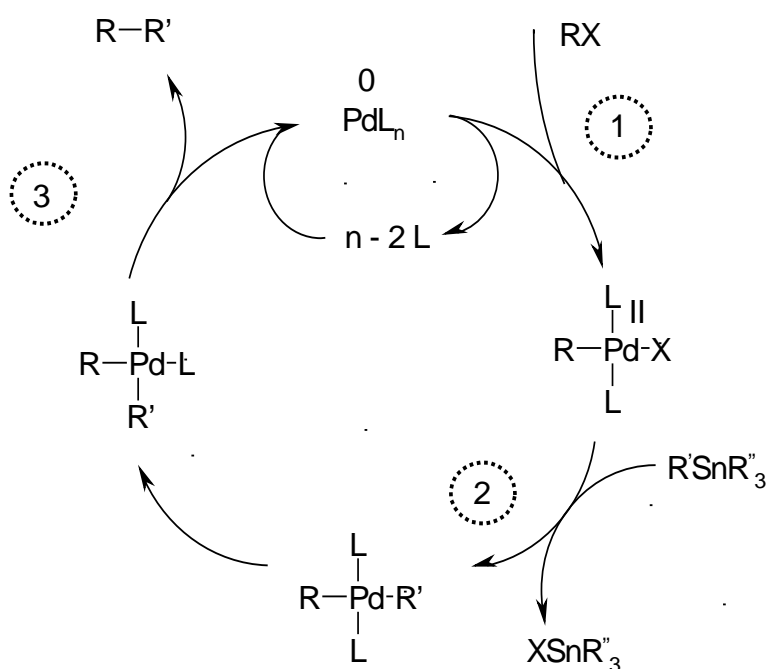


Abb. 33: Katalyse-Zyklus für Stille-Kupplungen (allgemein: $SnR''_3 = M$)

Der Zyklus startet mit einer oxidativen Addition des Alkenylhalogenids R^2X an eine als Katalysator fungierende Palladium(0)-Species (1). Dabei entsteht eine reaktive Palladium(II)-Species $R-Pd(II)-X$, in der die organische Gruppe R durch eine σ -Bindung an das Palladium gebunden ist. Im zweiten Schritt (2) überträgt die metallorganische Verbindung $R'M$ ihren organischen Rest auf die soeben gebildete Pd-Zwischenstufe, womit beide organischen Reste R' und R via σ -Bindung an das Palladium gebunden sind; daneben entsteht als treibende Kraft der Reaktion die

thermodynamisch stabile Metall-Halogenid-Verbindung MX. Im letzten Schritt des Kreisprozesses (3) erfolgt Kupplung der beiden organischen Reste zu R'-R unter reduktiver Eliminierung des Palladiums, das den Katalysezyklus fortsetzt. Mechanistisch am wenigsten untersucht ist Schritt (2), die Übertragung des organischen Restes R' von R'M auf den Palladiumkatalysator. Neben Zinn steht M auch für Zink und Bor. Auch andere Elemente reagieren analog und konnten erfolgreich genutzt werden, bisher aber ohne breite synthetische Anwendungsmöglichkeit. Das als Katalysator eingesetzte Palladium der Oxidationsstufe Null liegt komplexiert mit Triphenylphosphan als „Pd(PPh₃)₂“ oder als „Pd(PPh₃)“ mit 14 bzw. 12 Valenzelektronen vor. Zwei leere nichtbindende Valenzorbitale komplexieren primär mit der π -Bindung bzw. Kohlenstoff-Halogenbindung bevor Insertion erfolgt:

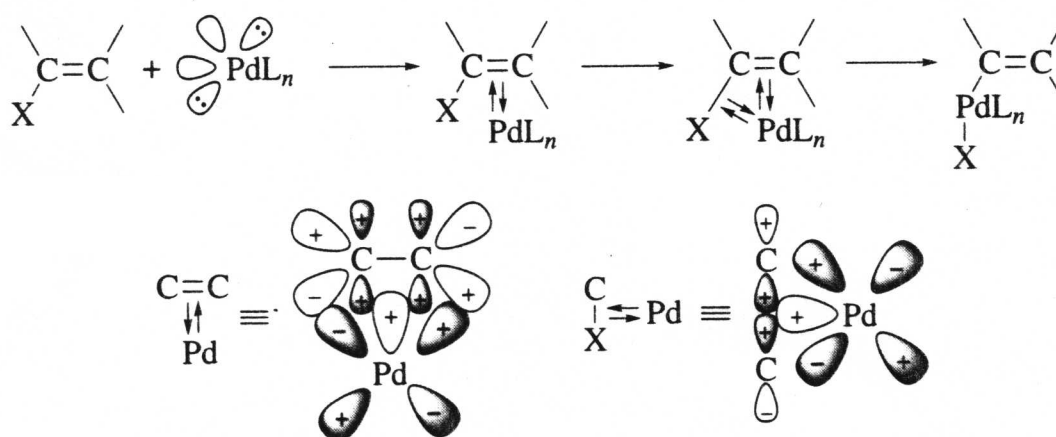
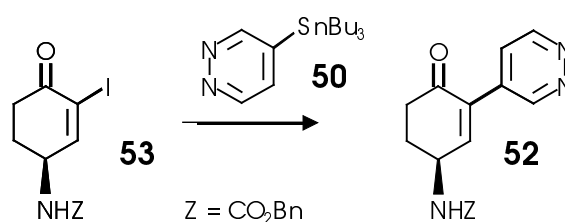


Abb. 34: Insertion von PdL_n in die C-X -Bindung

1.5.1.4. Erste Kupplungsversuche

Die Kupplung zwischen den Reaktionspartnern **53** und **50** wurde zuerst mit Tetrakistriphenylphosphanpalladium (0) als Katalysator in THF als Lösungsmittel durchgeführt. Die Reaktionszeit war mit 16 h recht lang und die Ausbeute je nach zugesetzter Katalysatormenge (3% bzw. 6%) mit 30 bzw. 34% mäßig. Der Wechsel des Lösungsmittels zu NMP ergab eine nur geringe Ausbeutenverbesserung auf 40%.



| Reaktionszeit | Katalysator | Lösungsmittel | Ausbeute |
|---------------|---------------------------------------|---------------|----------|
| 16 h / RFT* | Pd(PPh ₃) ₄ 3% | THF | 30% |
| 16 h / RFT | Pd(PPh ₃) ₄ 6% | THF | 34% |
| 16 h / 70 °C | Pd(PPh ₃) ₄ 6% | NMP | 40% |

* = Rückflußtemperatur

Tab. 7: Reaktionsbedingungen und deren Einfluß auf die Ausbeute von **52**

Trotzdem konnte diese erfolgreiche Kupplung einen Anhaltspunkt dafür liefern, daß sich das Produkt **52** unter den angewandten Bedingungen nicht zersetzt; die bis dahin bekannten vinylsubstituierten Pyridazine erwiesen sich generell als zersetzlich und schwer handhabbar. Bedauerlicherweise ließ sich die geplante Reaktionsfolge **53** \Rightarrow **51** \Rightarrow **38** nicht erfolgreich weiterführen, da das Kupplungsprodukt **52** nicht ohne Zersetzung zum Alkohol reduzierbar war.

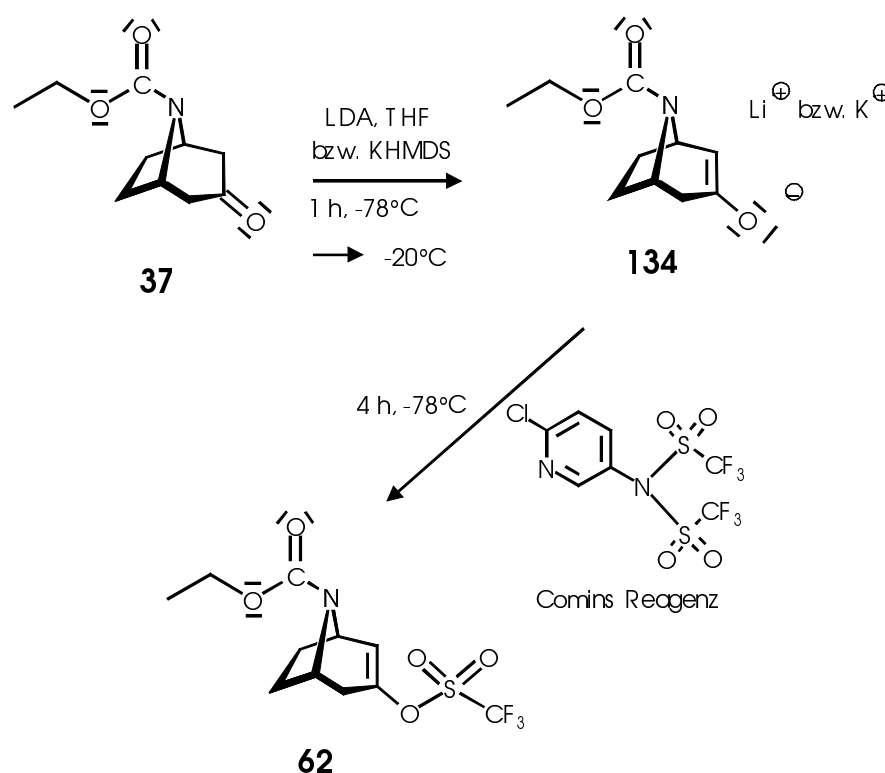
Selbst eine unter so milden Reaktionsbedingungen durchgeführte Reduktion wie der nach Luche⁸⁵ mit Natriumborhydrid/CeCl₃ führte zur Zersetzung des Edukts **52**. Die gelungene Kupplung des Alkenyliodids **53** mit der zinnorganischen Species **50** hatte demnach nur den Wert einer Modellreaktion, die lineare Synthese (s. Seite 44) bleibt für das Pyridazin-substituierte Epibatidinanalogon die Methode der Wahl.

1.5.2. Alkenyltriflate als Alkenkomponente

Nach diesem Teilerfolg wurde daher geprüft, ob sich die Stille-Kupplung auch zwischen 4-Tributylstannylpyridazin **50** und einem Alkenyltriflat realisieren lässt.

Alkenyltriflate können generell aus Ketonen generiert werden; wegen der guten Verfügbarkeit wurde zuerst N-Ethoxycarbonyltropan-3-on **37** als Ausgangssubstanz gewählt.

Das derzeit am besten bewährte, literaturbekannte „Triflatübertragungsreagenz“ wurde von Comins et al.⁸⁶ beschrieben. Man kann es aus 2-Amino-5-chlorpyridin durch Umsetzung mit Trifluorsulfonsäureanhydrid in Pyridin selbst herstellen. Da aber der Preisunterschied Anhydrid/Comins Reagenz nur gering ist, ist der Kauf des fertigen Reagenzes rationeller.



Aus dem N-geschützten 3-Tropanon **37** wurde mit Hilfe von LDA das racemische Lithiumenolat **134** hergestellt und dieses mit Comins Reagenz mit 78% Ausbeute zum entsprechenden Alkenyltriflat **62** umgesetzt. Der Einsatz von KHMDS (Kaliumhexamethyldisilazid) als Base erbrachte eine nur geringe Ausbeutesteigerung (85%).

Das Alkenyltriflat **62** ist erfreulicherweise bei Raumtemperatur stabil und kann wochenlang bei 5 °C gelagert werden.

Im Vergleich Alkenyliodid/Alkenyltriflat erweist sich der Triflatrest als schlechtere Abgangsgruppe. Außerdem ist bei Einsatz in Stille-Kupplungen zu beachten, daß Triphenylphosphan mit Triflaten Phosphoniumsalze bildet und so Palladium(0) nicht mehr stabilisieren kann; der Zusatz von Lithiumhalogeniden verhindert dies, zusätzlich soll damit auch die Pd-OTf-Bindung schneller gebrochen werden.

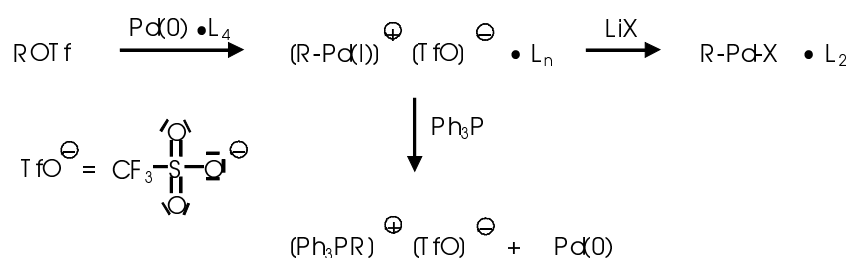


Abb. 35: Der Einsatz von Lithiumhalogeniden verhindert die Bildung von unlöslichem Palladium(0) und unlöslichen Phosphoniumtriflaten

Durch den Zusatz von LiCl im Überschuß (3fach) wird die Bildung von Tributylzinchlorid (TBT), das energetisch gegenüber Bu₃SnOTf bevorzugt ist, gefördert und die thermodynamische Bilanz verbessert.

Die Kupplung wurde zuerst bei Standardbedingungen für Alkenyltriflate mit Pd(PPh₃)₄ als Katalysator und 3fachem Überschuß an LiCl durchgeführt.

Sowohl mit THF als auch mit NMP als Lösungsmittel ergaben sich auch nach längeren Reaktionszeiten lediglich Ausbeuten von ca. 20%. Da der angewandte Katalysator luftempfindlich ist, wurde frisch hergestellter Katalysator eingesetzt: Dies führte jedoch nicht zu Ausbeuteverbesserungen oder Reaktionsbeschleunigung.

Ein Grund für die geringe Reaktionsgeschwindigkeit könnte der Überschuß an Triphenylphosphan (4 Äqu/Pd) sein. Der katalytisch aktive 14-Elektronenkomplex „Pd°L₂“ steht im Gleichgewicht mit dem inaktiven 18-Elektronenkomplex Pd°L₄. Durch die relativ hohe Konzentration an Phosphan verschiebt sich das Gleichgewicht zum für die Reaktion ungünstigen Pd°L₄.

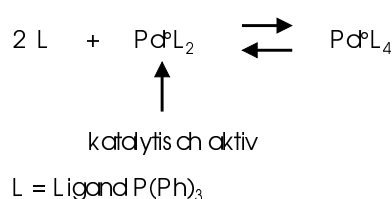


Abb. 36: Gleichgewicht zwischen aktivem 14- und inaktivem 18-Elektronenkomplex

Es wurde daher ein Katalysatorgemisch gewählt, mit einem Palladium-Ligand-Verhältnis von 1:2. Eingesetzt wurde $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ [Tris-(dibenzylidenacetone)-dipalladium (0)], Triphenylphosphan ($\text{Pd} : \text{L} = 1 : 2$), mit und ohne Lithiumchlorid in NMP. Die Ausbeute verdoppelte sich (mit LiCl), trotzdem war die Reaktionsdauer noch immer sehr lang.

Farina et al.⁸⁷ hatten berichtet, daß die Verwendung von „weicheeren“ Liganden (vgl. HSAB-Konzept) wie Triphenylarsan zu höheren Ausbeuten führen kann. Im vorliegenden Fall konnte ebenfalls eine Ausbeutensteigerung auf ca. 60% (mit LiCl) und eine Reaktionszeitverkürzung auf 24 h erreicht werden. Auffallend ist, daß ohne LiCl-Zusatz eine Ausbeute von 45% zu verzeichnen ist, die im Vergleich zu den anderen Testversuchen ohne LiCl-Zusatz um das Zehnfache angestiegen ist. Besonders bedeutungsvoll: Der Zusatz, der die Stille-Kupplung hier schnell und effektiv macht, ist Kupfer-(I)-iodid.

Farina et al.⁸⁸ haben den „Kupfer-Effekt“ genauer untersucht und Anhaltspunkte gefunden, daß zwei Transmetallierungen parallel ablaufen. Da die Transmetallierung der geschwindigkeitsbestimmende Schritt sein dürfte, würde dies die verkürzte Reaktionszeit erklären.

Farina und Liebeskind⁸⁹⁻⁹⁰ haben mit Hilfe einiger Experimente zum Mechanismus der Stille-Kupplung in Anwesenheit von CuI zu belegen versucht, daß CuI mit Organostannanen **135** zu Iodstannanen und Organokupferverbindungen **136** reagiert. Es wird vermutet, daß die entsprechende Transmetallierung nach Angriff der Organokupferverbindung (via pentakoordiniertem Übergangszustand) auf das reaktive Palladium-(II)-intermediat **137** stattfindet.

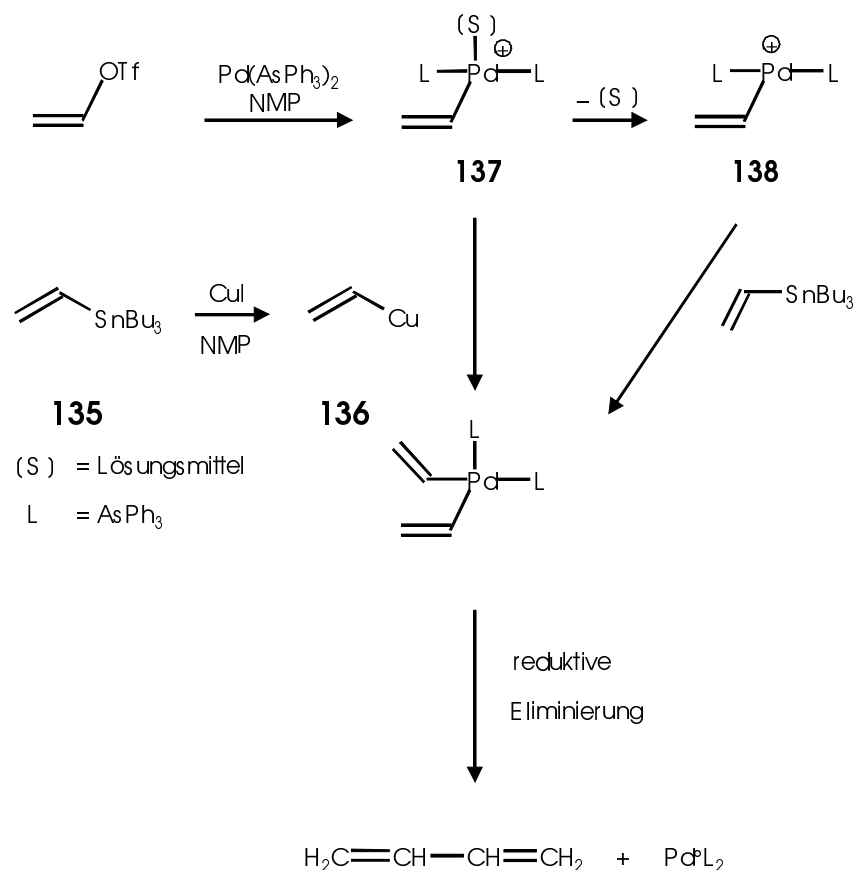
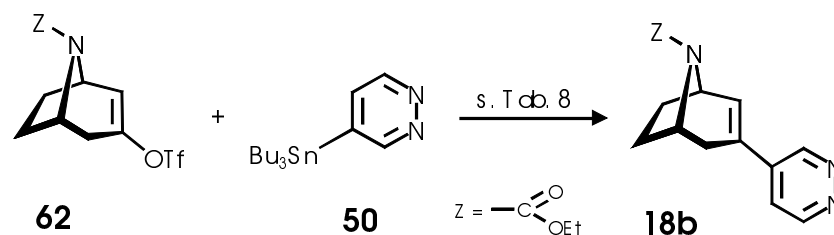


Abb. 37: Einfluß von CuI auf den Katalysezyklus der Stille-Kupplung nach Farina⁹⁰
 (die „normale“ Stille-Reaktion verläuft via **138** parallel)

In Tabelle 8 sind Reagenzien und Reaktionsbedingungen zur Optimierung der Stille-Kupplung des Triflats **62** mit 4-Tributyl-stannylpyridazin **50** einschließlich des „Katalysatorcocktails“ aufgeführt.

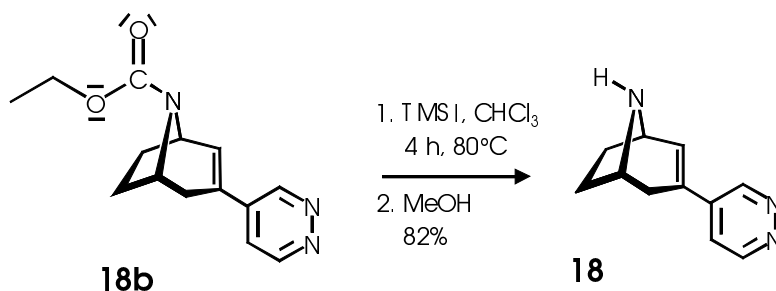


| Variante | Reaktionsbedingungen | Lösungsmittel | Katalysatorcocktail | Ausbeute (%) |
|----------|----------------------|---------------|-----------------------------------------------------------------------|--------------|
| 1 | 5d/70 °C | THF | Pd(PPh ₃) ₄ , LiCl | 18 |
| 2 | 5d/80 °C | NMP | Pd(PPh ₃) ₄ , LiCl | 20 |
| 3 | 5d/80 °C | NMP | Pd(PPh ₃) ₄ | < 5 |
| 4 | 4d/80 °C | NMP | Pd ₂ (dba) ₃ , PPh ₃ , LiCl | 45 |
| 5 | 5d/80 °C | NMP | Pd ₂ (dba) ₃ , PPh ₃ | < 5 |
| 6 | 24h/80 °C | NMP | Pd ₂ (dba) ₃ , AsPh ₃ , LiCl | 60 |
| 7 | 24h/80 °C | NMP | Pd ₂ (dba) ₃ , AsPh ₃ | 45 |
| 8 | 4h/80 °C | NMP | Pd ₂ (dba) ₃ , AsPh ₃ , CuI, LiCl | 88 |
| 9 | 5h/80 °C | NMP | Pd ₂ (dba) ₃ , AsPh ₃ , CuI | 50 |

Tab. 8: Optimierung der Kupplungsbedingungen zwischen dem Alkenyltriflat **62** und dem Organostannan **50** (Pd Mol%, Pd:Ligand = 1:2, CuI Mol%, LiCl: 3fach äquim.)

Anhand der Tabelle kann man erkennen (s. Variante 8), daß mit Tris(dibenzyliden-aceton)-dipalladium(0), Triphenylarsan, Kupfer(I)-iodid, Lithiumchlorid und N-Methylpyrrolidon als Lösungsmittel die Reaktionszeit auf 4 h verkürzt und die Ausbeute an Kupplungsprodukt auf komfortable 88% erhöht werden konnte. Die Abspaltung der Schutzgruppe von N-8 des erhaltenen Produktes **18b** erfolgte mit Trimethylsilyliodid (TMSI) durch 4 h Erhitzen auf 80 °C in Chloroform im Bombenrohr. In diesem Falle wurden die Standardreaktionsbedingungen modifiziert: TMSI wurde lediglich im 2fachen Überschuß eingesetzt; nach Reaktionsende wurde überschüssiges TMSI und entstandenes Ethyliodid vorsichtig unter Ar-Atmosphäre im Vakuum abdestilliert. Nach Zugabe von überschüssigem Methanol (ca. 4 Äquivalente CH₃OH pro Äquivalent TMSI) ließ man 5 min abreagieren; anschließend wurde entstandenes Methoxytrimethylsilan und Methanol im Vakuum entfernt. Die freie Base konnte chromatographisch gereinigt werden (Kieselgel, MeOH : CH₂Cl₂ :

konz. $\text{NH}_3 = 15:95:0.1$). Ein Teil der freien Base wurde zu analytischen Zwecken in das kristalline Hydrogenmaleat umgewandelt.



Auffällig war, daß die freie Base, bei 4°C aufbewahrt, mehrere Monate unter Argon stabil blieb, während sich das Maleat unter diesen Bedingungen nach ca. 5 Tagen grün verfärbte, verbunden mit Zersetzungserscheinungen.

Die spektroskopischen Daten von **18** stehen im Einklang mit der erwarteten Konstitution. Das ^1H -NMR-Spektrum des freien Amins **18** ist für ein 3-substituiertes 2-Tropensystem charakteristisch.

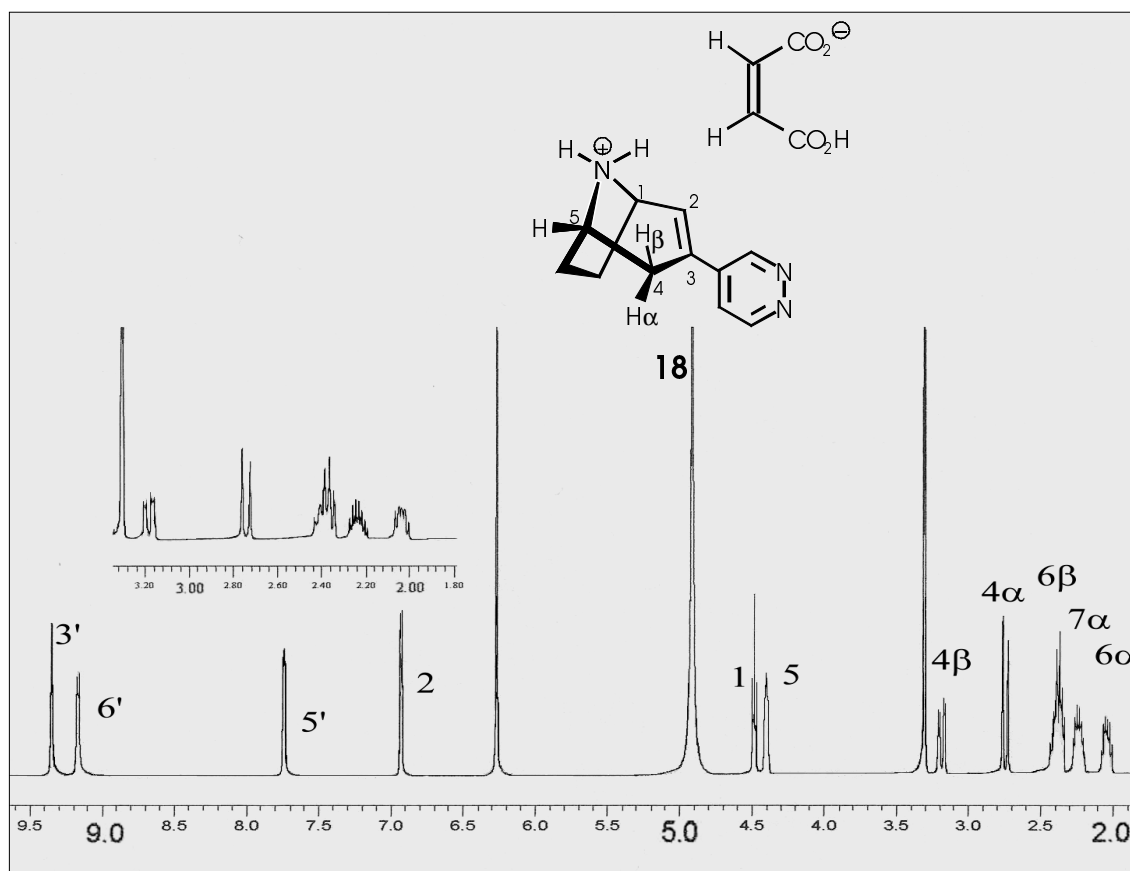


Abb. 38 : ^1H -NMR-Spektrum von **18** (Hydrogenmaleat) in CD_3OD

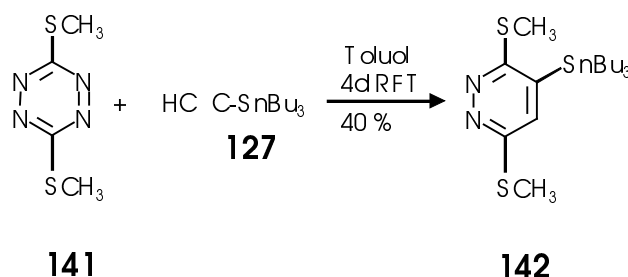
Die Auswertung des H,H-COSY-Spektrums ergibt für das Proton 4 α -H eine geminale Kopplung mit $^2J = 18.0$ Hz; das Proton 4 β -H zeigt zusätzlich eine vicinale Kopplung von $^3J = 4.5$ Hz zum Proton 5-H.

Mit Hilfe der Karplus-Gleichung errechnet sich daraus ein 5H-C5-C4-4 α H-Torsionswinkel von 85-90° und ein 5H-C5-C4-4 β H-Torsionswinkel von 40-45°. Die fünf Kohlenstoffatome C-1 bis C-5 sind demzufolge koplanar zueinander angeordnet.

1.5.2.1. Stille-Kupplungen mit in 3,6-Position substituierten Stannylpyridazinen

Nach der erfolgreichen Stille-Kupplung mit dem 4-Stannylpyridazin **50** stellte sich die Frage, ob Pyridazine mit Chlor-, Trifluormethyl- und Methylthiosubstituenten im gleichen Sinne reagieren können. Für die dazu notwendigen 3,6-Bistrifluormethyl- und 3,6-Dichlor-4-tributylstannylpyridazine **140** und **139** waren Herstellungsvorschriften im Arbeitskreis Seitz bereits bekannt.

Für das bisher unbekannte 3,6-Bismethylthio-4-tributylstannylpyridazin **142** erwies sich die Synthese als unerwartet zeitaufwendig, zumal die dazu notwendige inverse [4+2]-Cycloaddition mit dem Stannylacetylen **127** als Dienophil und dem Tetrazin **143** als Diazadien 4 d Erhitzen in Toluol erforderlich machte.



Das erwartete Stannylpyridazin **142** erhielt man dann mit 40% in mäßiger Ausbeute. Die vergleichsweise notwendigen drastischen Reaktionsbedingungen deuten darauf hin, daß die sterischen Ansprüche der Substituenten am Tetrazinkern, als auch der weniger günstige elektronische Effekt der SCH₃-Gruppen auf die Dienreaktivität die Reaktionsgeschwindigkeit signifikant herabsetzen.

Im Fall von 3,6-Bismethylthio- und 3,6-Dichlor-4-tributylstannylpyridazin **142** und **141** verlief die Stille-Kupplung nicht erfolgreich, es traten lediglich Zersetzungsprodukte auf. Vom Substitutionsmuster vergleichbare Pyridazine⁹¹ können bekanntlich leicht

nucleophile Substitutionen (S_NAr) eingehen; dies und die sterischen Ansprüche der Substituenten können Gründe für das Mißlingen der Stille-Kupplung mit diesen Stannyipyridazinen sein.

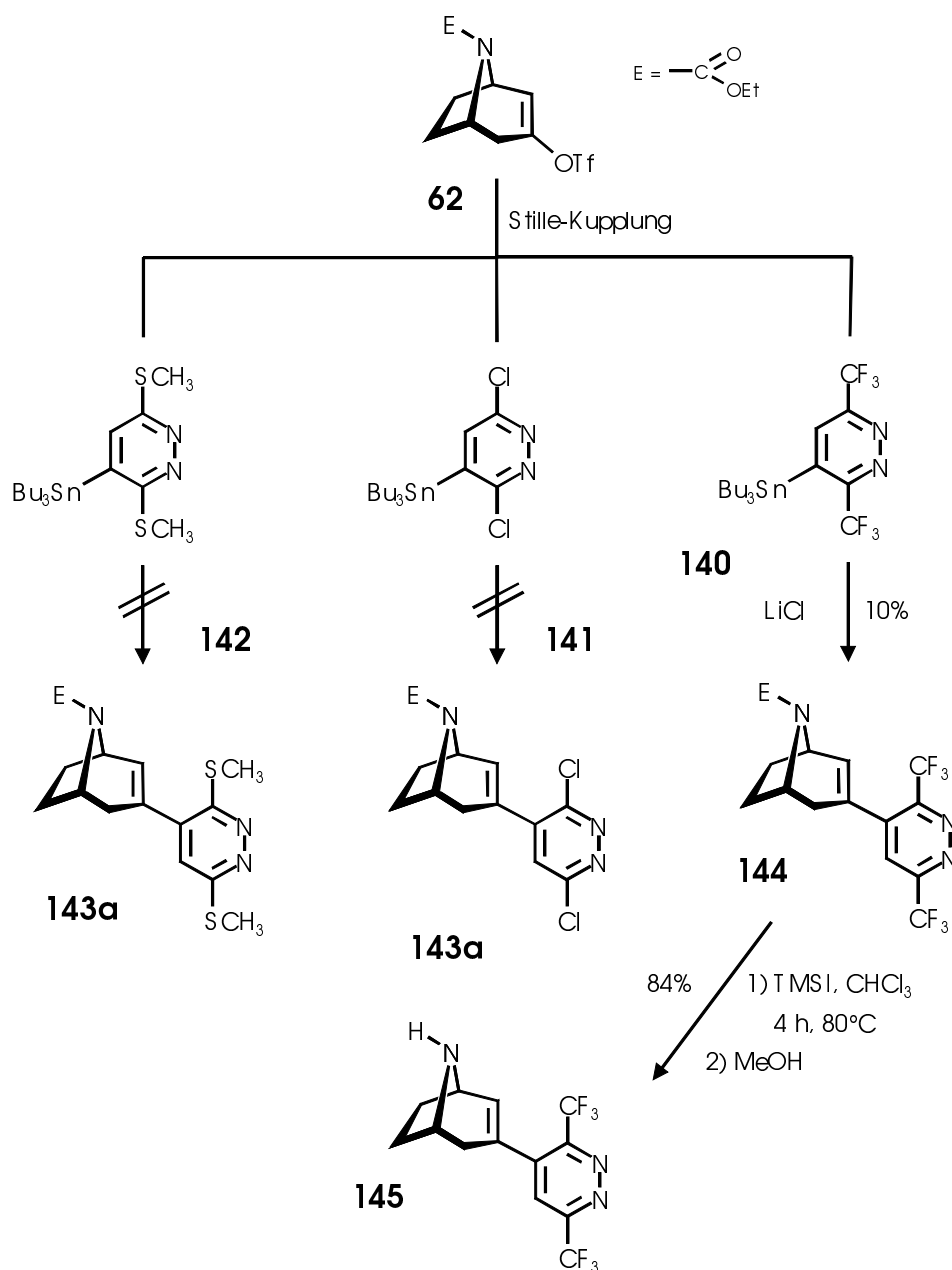
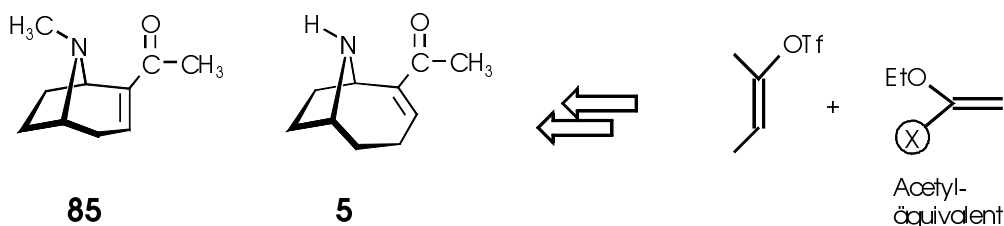


Abb. 39: Kopplungsversuche mit in 3,6-Position substituierten Stannyipyridazinen

Erfolgreich verlief dagegen die Stille-Kupplung mit 3,6-Bis(trifluormethyl)-4-tributylstannylpyridazin **140**, wenn auch nur mit geringer Ausbeute von 10%; allerdings konnten die nicht umgesetzten Edukte größtenteils zurückgewonnen und erneut verwendet werden. Die im Vergleich zur Reaktion mit 4-Tributylstannylpyridazin **50** drastische Ausbeuteverminderung dürfte, trotz optimierter Bedingungen, mit dem sterisch anspruchsvollen Trifluormethylest in Nachbarschaft zum Tributylstannylrest zu begründen sein. Das N-geschützte Reaktionsprodukt der Stille-Kupplung ließ sich anschließend problemlos mit TMSI/CH₃OH in das entsprechende sek. Amin **145** überführen, das spektroskopisch und analytisch charakterisiert wurde.

1.5.3. Vinyltriflate als Ausgangsbasis zur Synthese von Acetylverbindungen vom Typ Ferruginin und Anatoxin-a.



(-)-Ferruginin **85** und (+)-Anatoxin-a **5** sind attraktive nAChR-Liganden mit einem α,β -ungesättigten Acetyl-Pharmakophor.

Die retrosynthetische Analyse zeigt, daß die Einführung einer derartigen Methylketonfunktion sehr gut möglich sein sollte, wenn man entsprechende Vinyltriflate mit Vinylalkylethern als Acetyläquivalenten reagieren läßt.

Wie in Abb. 40 am Beispiel des Vinyltriflats **146** verdeutlicht existieren zwei literaturbekannte Methoden, die in guten Ausbeuten die Gewinnung der entsprechenden Acetylverbindung erlauben:

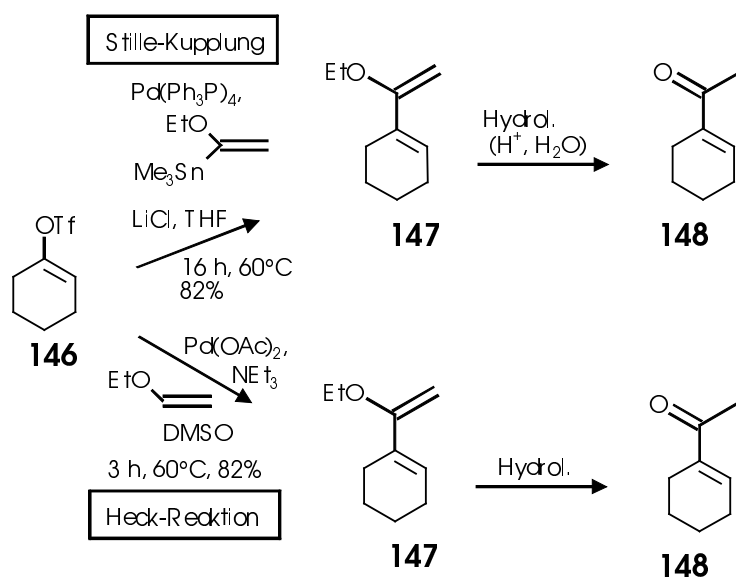
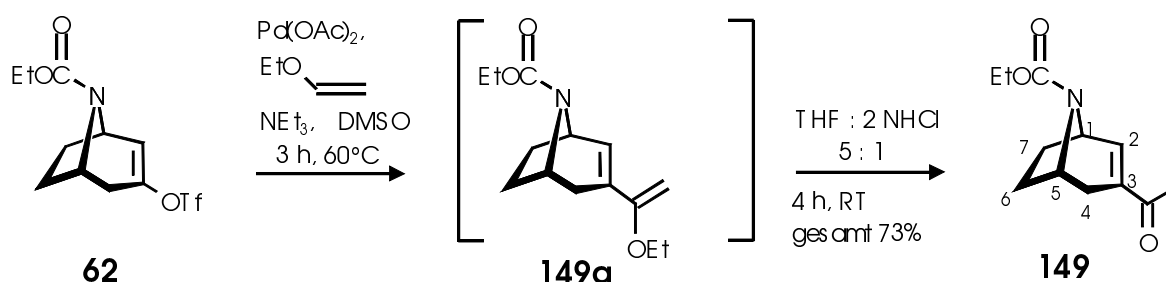


Abb. 40: Synthese des α,β -ungesättigten Ketons **148** nach Stille (oben) und nach Heck/Hallberg (unten) aus dem Vinyltriflat **146**.

- 1) mittels Stille-Kupplung durch Umsetzung des Vinyltriflats mit (α -Ethoxyvinyl)-tributylstannan/ $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$;
- 2) mittels Heck-Reaktion durch Umsetzung des Vinyltriflats mit einem Alkylvinylether/ $\text{Pd}(\text{AcO})_2$ einschl. der Variante nach Hallberg.⁹²

Die Vorteile der Heck/Hallberg-Vinylierung (geringere Kosten, mindere Toxizität, kürzere Reaktionszeit) überwiegen die der Stille-Reaktion (ohne Basenzusatz, stöchiometrischer Einsatz des α -Stannyleneoethers).

Als Modellversuch zur Gewinnung von Informationen über die Realisierung dieses Reaktionstyps mit Vinyltriflaten von bicyclischen Aminen, wie sie im Ferruginin oder Anatoxin-a vorkommen, wählten wir das aus dem Carbamat-geschützten 3-Tropanon gewonnene Triflat **62** als Edukt und setzten es unter Hallberg-Bedingungen mit überschüssigem Ethylvinylether um (5-10 Molequivalente Vinylether pro Mol Enoltriflat, 1.5 Äquivalente $N(Et)_3$, 3% $Pd(OAc)_2$, DMSO, $60^\circ C$, 3h).



Die Umsetzung verlief erfolgreich, wie aus spektroskopischen Daten des Rohprodukts **149a** (MS, 1H -NMR) zu entnehmen war. Da sich dessen Reindarstellung als problematisch erwies, wurde der Enolether **149a** ohne weitere Reinigung durch sauer katalysierte Hydrolyse mit THF/2N-Salzsäure in das α,β -ungesättigte Keton **149** übergeführt. Die Ausbeute war mit >70% sehr befriedigend. Das 1H -NMR-Spektrum entspricht der angenommenen Konstitution; Signale von Verunreinigungen treten nicht auf. Wegen der Rotationsbehinderung um die partielle Doppelbindung der $N-C=O$ -Funktion beobachtet man Signalverdoppelung bzw. Signalverbreiterung, allerdings nur für die Protonen im Einflußbereich der Carbamatsfunktion.

Das für die 3-substituierten 2-Tropene charakteristische Aufspaltungsmuster der Protonen $4\alpha\text{-H}$ und $4\beta\text{-H}$ wird durch den erwähnten „Rotamereneffekt“ auffällig verändert: Das endo-ständige Proton $4\beta\text{-H}$ koppelt ausschließlich mit dem geminalen $4\alpha\text{-H}$ zu einem deutlich sichtbar registrierten Dublett ($\delta = 2.10 \text{ ppm}$, d, $^2J = 17.9 \text{ Hz}$, 1H), d.h. die endo-Position wird vom „Rotamereneffekt“ nicht beeinflusst. Das exo-ständige Proton $4\alpha\text{-H}$ dagegen zeigt deutliche Signalverbreiterung, das Kopplungsmuster kann nicht mehr identifiziert werden ($\delta = 2.70 \text{ ppm}$, s, br, 1H). Der Signalhabitus der Brückenkopfprotonen 1-H und 5-H ($\delta = 4.55 \text{ ppm}$, s, br, 1H; $\delta =$

4.40 ppm, s, br, 1H) sowie der des vinylischen Protons 2-H ($\delta = 7.00$ ppm, s, br, 1H) deuten ebenfalls auf den Rotamereneffekt hin. Die Protonen der zur Carbonylfunktion des α,β -ungesättigten Ketons vicinalen Methylgruppe gelangen offenbar nicht in den Anisotropiebereich der Carbamatfunktion und weisen mit ihrer charakteristischen Verschiebung ($\delta = 2.19$ ppm, s, 3H) lediglich ein Singulett auf.

Die Entfernung der Carbamatschutzgruppe gelingt wiederum mit TMSI/CH₃OH. Allerdings waren hier 3.5 Äquivalente TMSI pro Mol Carbamat notwendig, da TMSI bekanntlich reversibel an Ketone bindet:

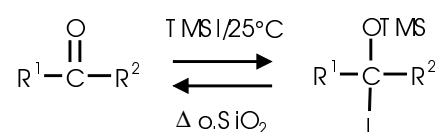


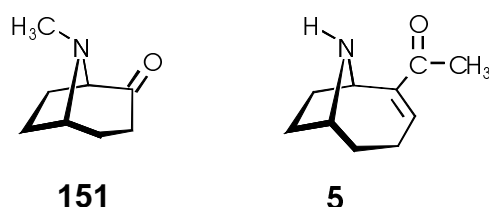
Abb.41: TMSI bindet reversibel an Ketone

Die freie Base **150** wurde mit 2 M HCl in Diethylether in das entsprechende Hydrochlorid umgewandelt und an „reversed-phase“-Kieselgel gereinigt. Das ¹H-NMR-Spektrum, in CD₃OD registriert, zeigt jetzt das erwartete Signalmuster, auch für die Protonen 4 α -H und 4 β -H.

Das im Zentrum dieses Kapitels stehende Vinyltriflat **62** erschien geeignet zur Einführung weiterer Substituenten mit Pharmakophoreigenschaften und könnte möglicherweise die Chance eröffnen zur Gewinnung neuer nAChR-Liganden mit ausgeprägter Subtyp-Selektivität.

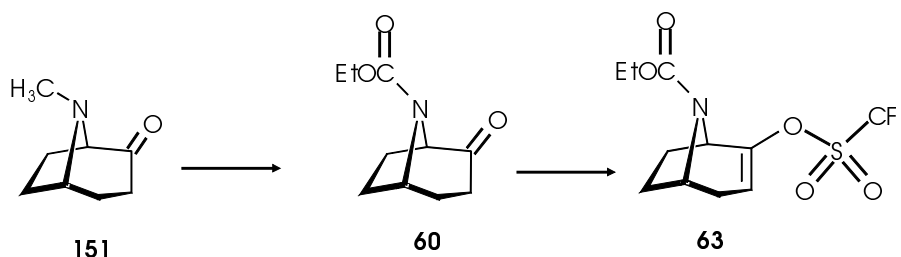
1.5.4. Einführung nAChR-pharmakophorer Gruppen in die 2-Position des 2-Tropensystems

Das erfolgreiche Syntheseprinzip für 3-substituierte 2-Tropene sollte sich glatt auf die Gewinnung von Analoga übertragen lassen, die den nAChR-Pharmakophor in 2-Position tragen. Als geeignetes Edukt erschien enantiomerenreines 2-Tropinon, Schlüsselsubstanz z.B. zur Synthese von (-)-Ferruginin oder (+)-Anatoxin-a. Für das Racemat (\pm)-2-Tropinon gibt es literaturbekannte Synthesen im Gramm-Maßstab³², als Basisstruktur für evtl. an nAChR bindende Wirkstoffe ist das Enantiomer (+)-2-Tropinon **151** besonders interessant, da es die gleiche absolute Konfiguration an den beiden Stereozentren besitzt wie der hochpotente nAChR-Agonist (+)-Anatoxin-a **5**.

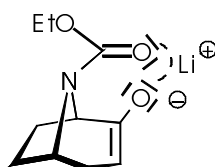


Eine Möglichkeit, enantiomerenreines (+)-2-Tropinon ohne aufwendige Enantiomerentrennung zu erhalten, bietet der „chiral pool“ der Natur. Ausgangsstoff ist das aus natürlichem (-)-Cocainhydrochlorid gewinnbare Anhydroecgoninhydrochlorid **70** (s. S. 17), das mit Diphenylphosphorylazid (DPPA) zum entsprechenden Acylazid reagiert. (Der Nutzen von (-)-Anhydroecgonin für die Synthese des entspr. Methylesters und dessen synthetisches Potential wurde in Kapitel 1.3.1. beschrieben.) Das gewünschte (+)-2-Tropinon **151** entsteht daraus via Curtius-Umlagerung. Diese Synthese wurde von Bell et al.⁹³ 1960 entwickelt und erfuhr 1997 eine Optimierung von Trudell et al.⁹⁴

Zur Durchführung von Folgereaktionen wurde die Aminfunktion mit Chlorameisensäureethylester als Carbamat **60** geschützt (Ausbeute 75%).³¹



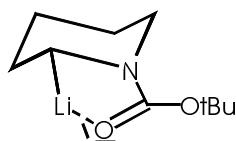
Das entsprechende Vinyltriflat **63** sollte analog dem 3-substituierten Isomer **62** mit Comins Reagenz⁸⁶ [N-(5-Chloro-2-pyridyl)triflimid] aus dem Enolat generiert werden. Im Gegensatz zu Umsetzungen mit 3-Tropanon erwies sich Lithiumdiisopropylamid als Base hier ungeeignet. Der Abstand Keton-Carbamatcarbonylsauerstoff ist beim 2-Tropanonderivat geringer, so daß angenommen werden kann, daß die „harte“ (im Sinne des HSAB-Konzepts) Lewissäure „Lithiumkation“ wie Abb. 42 veranschaulicht, chelatisiert vorliegt.



152

Abb. 42: Chelatisierung des Lithiumkations durch Enolat- und Carbonylsauerstoff

Eine ähnliche Koordinierung wurde von Beak et al.⁹⁵ bei lithiierten N-Boc-Piperidinen beschrieben.



153

Abb. 43: Stabilisierung von lithiierten N-Boc-Piperidinen nach Beak et al.⁹⁵

In diesen Fällen ist der Abstand Li/Carbonylsauerstoff noch geringer. Die Abbildungen spiegeln die Realität nur skizzenhaft wider, da Lithium in lithiumorganischen Verbindungen zu Clusterbildungen untereinander und mit Lösungsmittelmolekülen neigt.

Es wird vermutet, daß durch die in Abb. 43 veranschaulichte Chelatisierung des Metallkations M eine Aktivierung von Comins Reagenz stattfindet.

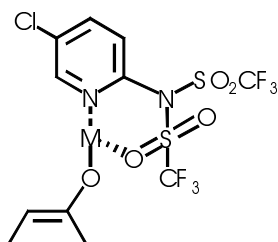


Abb. 43: Chelatisierung des Metalls eines Metallanolats mit Comins Reagenz

Ist das Lithiumkation bereits stark koordiniert, wie für das 2-Tropanoncarbammat in Abb. 42 gezeigt, fällt die Aktivierung von Comins Reagenz weg und die „Triflatübertragung“ findet nur in mäßigen Ausbeuten statt. Es wurde daher eine Base mit einem „weicheeren“ Metallion favorisiert, das nach der Theorie weitaus weniger durch die freien Elektronenpaare der Carbonylsauerstoffatome koordiniert ist. Weiterhin wurde geprüft, ob der Zusatz einer stark polaren aprotischen Substanz wie z.B. Hexamethylphosphorsäuretriamid (HMPA) zum Lösungsmittel die Koordinierung zum Enolat verringern könnte. Noch vorteilhafter sollte die Zugabe eines passenden Kronenethers sein, der das Metallkation „maskieren“ könnte.

Als Base zur Enolatgenerierung wurde Kaliumhexamethyldisilazid (KHMDs) gewählt, das als 0.5M Lösung in Toluol kommerziell erhältlich ist. Geeignete organische Basen mit „weicheeren“ Kationen wie Rb^+ oder Cs^+ sind kommerziell nicht erhältlich. Die Zugabe der Base erfolgte sowohl nach dem „kinetisch“ als auch nach dem „thermodynamisch“ kontrollierten Zugabeprinzip. Beim kinetisch kontrollierten Zugabeprinzip wird die Base z.B. KHMDs bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ in Dimethoxyethan vorgelegt und das enolisierbare Keton langsam zugetropft. Wegen des permanenten Überschusses an Base wird das Keton unmittelbar und quantitativ in das entsprechende Enolat umgewandelt. Beim thermodynamisch kontrollierten Zugabeprinzip wird das Keton bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ vorgelegt und die Base langsam zugegeben, die Enolatbildung erfolgt über einen längeren Zeitraum.

Geringfügig höhere Ausbeuten ergaben sich mit der kinetisch kontrollierten Zugabe (89% gegen 83%). Nach Enolatbildung wurde das Triflat-Transferreagenz N-(5-Chlor-2-pyridyl)triflimid zugegeben; anschließend ließ man 5 h bei -78°C reagieren. Nach Aufarbeitung erhielt man das gewünschte Vinyltriflat **63**, das sich bei Raumtemperatur, unter Argon aufbewahrt, über Monate als stabil erwies. Die Ausbeute an Vinyltriflat **63** war bereits derart zufriedenstellend, daß auf eine Optimierung durch Zusatz eines aprotisch polaren Lösungsmittels verzichtet wurde. Für die Solvatisierung des Kations am besten geeignet dürfte erfahrungsgemäß Hexamethylphosphorsäuretriamid (HMPA) sein, ein wegen seines kanzerogenen Potentials äußerst unbeliebtes Reagenz.

Es wurde aber überprüft, ob ein Zusatz des Kronenethers [18]-Krone-6 **154** zur weiteren Ausbeuteverbesserung beitragen kann. In den Hohlraum des Kronenethers **154** paßt das Kaliumkation, das mit Hilfe der sechs Sauerstoffatome (Lewisbase) hervorragend komplexiert wird.

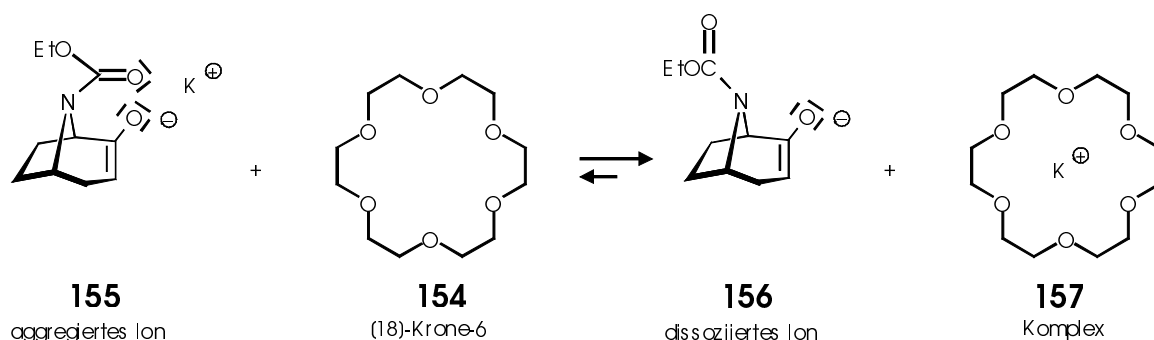
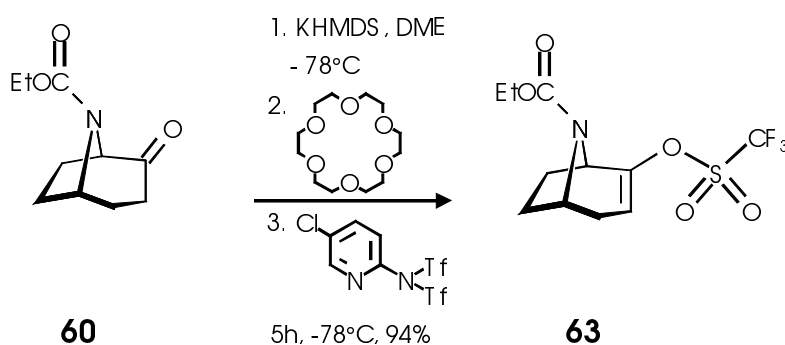


Abb. 44: Bildung eines dissoziierten Enolations mit Hilfe von [18]-Krone-6 **154**.

Das „nackte“, ambident nucleophile Enolatanion als dissoziiertes Ion müsste demnach reaktiver sein als das aggregierte Ion. In dem zu diesen Überlegungen durchgeführten Experiment wurde die Base (KHMDs) – wie bereits beschrieben – bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ in Dimethoxyethan mit 10proz. Überschuß vorgelegt und das Carbamatgeschützte, in DME gelöste (+)-2-Troponon **60** langsam zugetropft. Nach 30 min Reaktionszeit bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ tropfte man eine zu KHMDs äquimolare Menge des Kronenethers [18]-Krone-6 **154** in Dimethoxyethan zu. Nach 20 min Reaktionszeit bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ erfolgte schließlich die Zugabe von Comins Reagenz. Nach den erforderlichen Reinigungsschritten erhielt man das gewünschte Vinyltriflat **63** mit deutlich verbesserter Ausbeute von 94%.



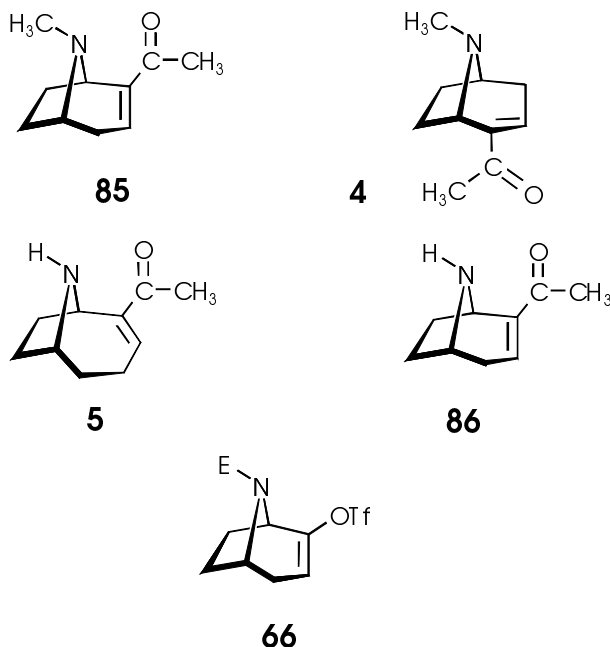
Ein Vergleich der NMR-Spektren der konstitutionsisomeren Enoltriflate **62** und **63** zeigt, daß in den ^1H -NMR-Spektren beider Verbindungen der „Rotamereneffekt“ eine Verbreiterung der Signale für die *exo*-positionierten (β) Protonen bewirkt. Der signifikante Unterschied zum 3-substituierten Vinyltriflat ist das Fehlen des scharfen Dubletts für $4\alpha\text{-H}$. Dieses Proton koppelt im Fall von **63** auch mit dem Vinylproton, welches zur Linienverbreiterung führt ($\delta = 1.90\text{ ppm}$, br, d, $^2J = 17.5\text{ Hz}$, 1H). Diese Linienverbreiterung kann im Unterschied zu den β -ständigen Protonen nur indirekt

auf den „Rotamereneffekt“ zurückgeführt werden, da das Proton $4\alpha\text{-H}$ abgeschirmt ist.

Da sich vicinal zum Vinylproton 3-H lediglich Methylenprotonen befinden, erfährt es im Vergleich zu **62** eine Hochfeldverschiebung von $\Delta\delta \approx 0.5$ ppm ($\delta = 5.50$ ppm, m, 1H). Weil die elektronenziehenden Reste bei **63** im Gegensatz zu **62** in unmittelbarer Nachbarschaft (vicinal) liegen, ist die Doppelbindung stärker polarisiert als bei **62** [^{13}C -NMR-Spektrum: $\delta = 151.08$ ppm (C-2), $\delta = 113.89$ ppm (C-3) für das 2-Vinyltriflat **63** und für das 3-Vinyltriflat **62**: $\delta = 147.20$ ppm (C-3), $\delta = 123.3$ ppm (C-2)]. Das synthetisierte Vinyltriflat **63** sollte nun in Analogie zu **62** als Ausgangsbasis für Kupplungsreaktionen dienen.

1.5.4.1. Kupplungsreaktionen mit dem Vinyltriflat des enantiomerenreinen 2-Tropanons führen zu neuen (-)-Ferruginin-Varianten

(-)-Ferruginin (**85**) ist bekanntlich das nicht in der Natur vorkommende Enantiomer von (+)-Ferruginin (**4**), ein potentes Neurotoxin, das in Bäumen der Species *Darlingia ferruginea* (J.F. Bailey) und *darlingiana* (F. Muell.) vorkommt und durch ein 8-Azabicyclo[3.2.1]octangerüst charakterisiert ist.⁴⁵ Die strukturelle Verwandtschaft von beiden Ferrugininen zum hochpotenten nAChR-Agonisten Anatoxin-a **5** belebte das Interesse an diesen Tropanalkaloiden enorm, zumal man die Hoffnung hegte, mit neuen Ferruginin- oder Norferruginin-Analoga (Norferruginin s. Formel **86**) potente nAChR-Liganden zu gewinnen mit möglicherweise verbesserter Pharmakodynamik und geringerer Toxizität, die aus einer erhöhten nAChR-Subtyp-Selektivität resultieren könnten. Schlüsselschritt zur Gewinnung dieser neuen Ferrugininvarianten sollten Kupplungsreaktionen mit dem zuvor in besten Ausbeuten erhaltenen Vinyltriflat **63** sein, die nach den Erfahrungen mit dem entsprechenden Triflat von 3-Tropanon **62** erfolgversprechend erschienen.



1.5.4.2. Synthese des Pyridazin-Bioisosteren von (-)-Ferruginin 85

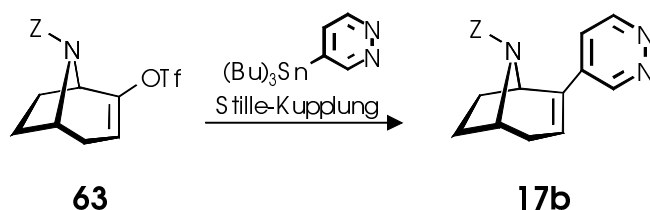
Wie beim Vinyltriflat vom 3-Tropanon **62** erschien es auch für das des 2-Tropanons **63** interessant, zu versuchen, mittels Stille-Kupplung das entsprechende 2-Pyridazin-substituierte Ferrugininanalogon zu synthetisieren.

Als Kupplungspartner für das Vinyltriflat **63** wurde deswegen das 4-Tributylstannylpyridazin eingesetzt und die Stille-Reaktion unter den für das Isomer **62** optimierten Bedingungen durchgeführt. Da das Vinyltriflat **63** am Substitutionsort möglicherweise sterisch durch die Carbamatfunktion in seiner Reaktivität behindert sein könnte, interessierte auch der Aspekt, ob unter diesen veränderten Prämissen vergleichbare Ergebnisse erzielt werden können.

Eine Serie von 5 Kupplungsexperimenten offenbarte, daß unter den für das Vinyltriflat **62** optimierten Bedingungen mit dem Pd-Katalysator $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ nicht 88% sondern lediglich bis zu 50% Ausbeute erzielt wurde. Es wurde vermutet, daß der Pd(0)-Katalystor (auch bei Lagerung unter Argon bei 5 °C unter Lichtausschluß) seine Wirksamkeit mit der Zeit verliert. Als Alternative kamen deswegen Pd(II)-Katalysatoren in die engere Wahl, die besser lagerfähig sind.

Die Wahl fiel deswegen auf Bis(benzonitril)-palladium(II)chlorid und Bis(acetonitril)-palladium(II)-chlorid; es handelt sich dabei um die in organischen Lösungsmitteln löslichen Formen des Palladiumdichlorids, dem preiswertesten Palladiumsalz. Die unterschiedliche Oxidationsstufe von $\text{Pd}(\text{PhCN})_2\text{Cl}_2$ oder $\text{Pd}(\text{MeCN})_2\text{Cl}_2$ im Vergleich zu den zuvor benutzten Pd(0)-Katalysatoren bereitet keine Probleme, da Pd(II) im Reaktionsmedium sehr leicht zu Pd(0) reduziert wird.

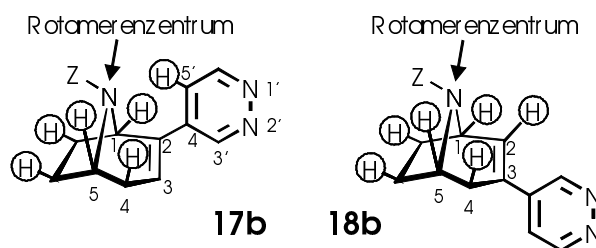
Wie Tabelle 9 ausweist, führten die durchgeführten Stille-Kupplungen in Anwesenheit beider Katalysatoren (Experimente 2-4) mit Ausbeuten zwischen 70 und 90% zum gewünschten Pyridazin-substituierten Ferrugininanalogon **17b**. Tauscht man wie im Experiment 2 und 3 gezeigt, das Triphenylphosphan gegen den "weicheren" Liganden Triphenylarsan aus, lassen sich um 20% höhere Ausbeuten erzielen (vgl. Exp. 4 und 5 mit 2 und 3).



| Variante | Reaktionsbedingungen | Lösungsmittel | Katalysatorcocktail | Ausbeute (%) [*] |
|----------|----------------------|---------------|--------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| 1 | 4 h/80 °C | NMP | Pd(dba) ₃ , AsPh ₃ , CuI, LiCl | ca. 50 |
| 2 | 5 h/80 °C | NMP | Pd(PhCN) ₂ Cl ₂ , AsPh ₃ , CuI, LiCl | 90 |
| 3 | 5 h/80 °C | NMP | Pd(MeCN) ₂ Cl ₂ , AsPh ₃ , CuI, LiCl | 89 |
| 4 | 5 h/80 °C | NMP | Pd(PhCN) ₂ Cl ₂ , PPh ₃ , CuI, LiCl | 75 |
| 5 | 5 h/80 °C | NMP | Pd(MeCN) ₂ Cl ₂ , PPh ₃ , Cu, LiCl | 70 |

Tab. 9: Variation der Pd-Katalysatoren und der Liganden für die Stille-Kupplung zwischen **63** und **50**. ^{*}Ausbeute stark abhängig vom Alter des Kat. (Pd: 5 mol%, Pd/Ligand = 1:2, CuI 10 mol%, LiCl: 3 Äqu.)

Das erwünschte N-geschützte Kupplungsprodukt **17b** konnte säulenchromatographisch mit Kieselgel/Essigester von Verunreinigungen befreit, analysenrein isoliert und spektroskopisch charakterisiert werden (siehe Exp. Teil). Interessant ist ein Vergleich der ¹H-NMR-Spektren der beiden konstitutionsisomeren Pyridazin-substituierten Ferrugininanaloga **17b** und **18b** hinsichtlich der Auswirkung des „Rotamereneffekts“, der von der Carbamatfunktion ausgeht. Da die Entfernung zum Rotamerenzentrum für die Signalverbreiterung ausschlaggebend ist, weisen die Isomere **17b** und **18b** typische „Signalverbreiterungscharakteristika“ auf. In Abb. 45 sind die Protonen in den Formelbildern hervorgehoben gezeichnet, bei denen Signalverbreiterung auftritt.



*Abb. 45: Speziell markierte Protonen der Isomere **17b** und **18b**, deren Signal in den ^1H NMR-Spektren bei RT wegen des Rotamereneffekts eine Verbreiterung aufweist. Dieser Effekt ist abhängig von der Entfernung Rotamerezentrum/-Proton*

Bei Isomer **17b** kann man die Verbreiterung beim 5'-H des Pyridazinrings beobachten, dafür bleibt das Vinylproton 3-H unbeeinflusst. Beim Isomer **18b** dagegen ist der Sachverhalt umgekehrt: Verbreiterung beim Vinylproton 2-H und am Pyridazinring keine Beeinflussung.

Die Entschützung des Carbamats wurde mit 1.8 Moläquivalenten TMSI/ CH_3OH bei Standardbedingungen (3 h, 80 °C, CHCl_3) erfolgreich realisiert. Ein Teil der Base **17** wurde mit Maleinsäure umgesetzt, um zur analytischen Charakterisierung das kristalline Hydrogenmaleat zu gewinnen. Es stellte sich heraus, daß das Salz stärker zersetzlich ist als die Base selbst. Bei Lagerung unter Inertgas und Licht- und Feuchtigkeitsausschluß ist bereits nach einigen Stunden eine Grün-Blau-Verfärbung zu beobachten. Deswegen wurde die Base mit in Diethylether gelöstem Chlorwasserstoff (2 M, Aldrich) in das entsprechende kristalline Hydrochlorid übergeführt, das ein einwandfreies ^1H -NMR-Spektrum in CD_3OD liefert. Beim Abdestillieren des Lösungsmittels im Vakuum beobachtet man aber bereits wieder Zersetzungserscheinungen. Im Gegensatz dazu läßt sich die freie Base weitaus problemloser handhaben. Sie erweist sich, bei 4 °C unter Argon aufbewahrt, mehrere Wochen lang als stabil.

1.5.4.3. Neue Synthese von enantiomerenreinem Norferruginin aus dem Vinyltriflat des (+)-2-Tropanons

Die gute Zugänglichkeit des enantiomerenreinen Vinyltriflats **63** eröffnete die Möglichkeit zu einer rationellen, neuartigen asymmetrischen Synthese von (-)-Norferruginin **86**. Es ist literaturbekannt,⁵² daß Demethylierungsversuche von (-)-Ferruginin zu Norferruginin Schwierigkeiten bereiteten und mit Ausbeuten <10% verliefen. Eine Heckreaktion des Vinyltriflats **63** mit Ethylvinylether als Partner sowie sich anschließende Hydrolyse des zu erwartenden Enolethers zur Acetylfunktion sollte zum N-geschützten (-)-Ferruginin **158** führen, das leicht in die entsprechende NH-Verbindung transformiert werden kann. Damit hätte man das Demethylierungsproblem umgangen. Die Realisierung des Syntheseprojekts gelang mit Pd(OAc)₂ als Katalysator und überschüssigem Ethylvinylether als Kupplungspartner des Vinyltriflats in Gegenwart von Triethylamin und mit DMSO als Lösungsmittel.

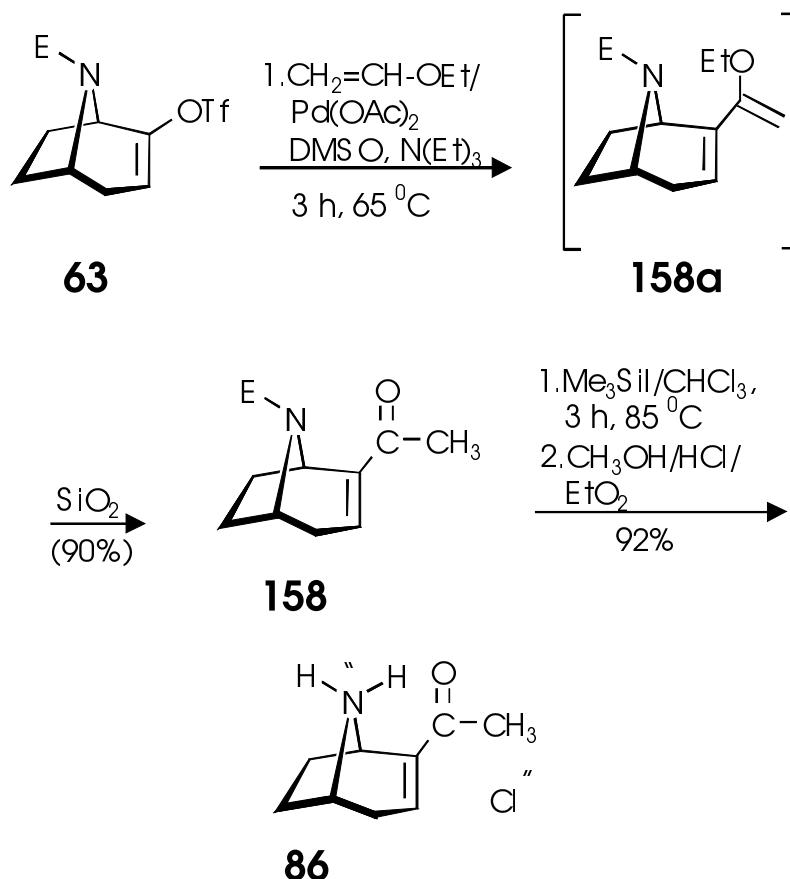


Abb. 46: Synthese von (-)-Norferrugininhydrochlorid

Nach der Aufarbeitung wurde der Enolether **158a** nicht, wie sonst üblich, mit THF/wässrige Salzsäure (2M) hydrolysiert, sondern an Kieselgel chromatographiert. Das Laufmittel (n-Hexan : Ethylacetat = 3 : 1) wurde mit Wasser gesättigt und enthielt pro 100 mL 100 μ L HBr/HOAc 30%.

Diese auf den ersten Blick etwas umständlich wirkende Hydrolysetechnik wurde entwickelt, weil in Lösung ein nicht unbeträchtlicher Teil des Produktes **158** durch Polymerisation verloren geht.

Die Hydrolyse mittels Säulenchromatographie kann mit einer Festphasenreaktion verglichen werden:

Enolethermoleküle werden adsorptiv an das wasserhaltige, leicht saure Kieselgel gebunden, dort säurekatalytisch hydrolysiert und durch Elution desorbiert. Die Adsorption des Eduktes verhindert, daß sich für die Polymerisation notwendige Molekülaggregate bilden. Mit dieser Technik konnte das N-geschützte (-)-Norferruginin **158** in einer Ausbeute von 90% gewonnen werden.

Im IR-Spektrum von Ketoverbindung **158** wird für die Carbamatfunktion als auch für die Ketofunktion (1701 (s) bzw. 1666 (s) cm^{-1} , Film) jeweils eine Absorption für die Carbonylvalenzschwingung registriert, die deutlich unterschieden werden können.

Das ^{13}C -NMR-Spektrum weist charakteristische ^{13}C -Signale für α,β -ungesättigte Ketone auf: [δ = 137.4 ppm (C-2), δ = 145.3 ppm (C-3) und δ = 196.4 ppm (COCH_3)]. Die Entschützung des Carbamats **158** zum Norferruginin **86** erfolgte mit 3.5 Moläquivalenten TMSI/ CH_3OH analog **149**. Nach Abdestillieren von überschüssigem TMSI und entstandenem Ethyliodid im Vakuum wurden neben Methanol gleichzeitig stöchiometrische Mengen von in Ether gelöstem Chlorwasserstoff (2M, Aldrich) zugegeben, um gleich das Hydrochlorid zu erhalten. Das Hydrochlorid wurde als Rohprodukt chromatographisch an „reversed phase“-Kieselgel (RP-C18) gereinigt. Mit Hexan ließen sich zunächst die unpolaren Verunreinigungen herauswaschen und mit steigendem THF-Zusatz die stärker polaren Nebenprodukte. Schließlich wurde das (-)-Norferrugininhydrochlorid **86** mit THF : MeOH (95 : 5 + 0.2% HCl in Et_2O (2M)) eluiert, das in Form farbloser Kristalle anfiel.

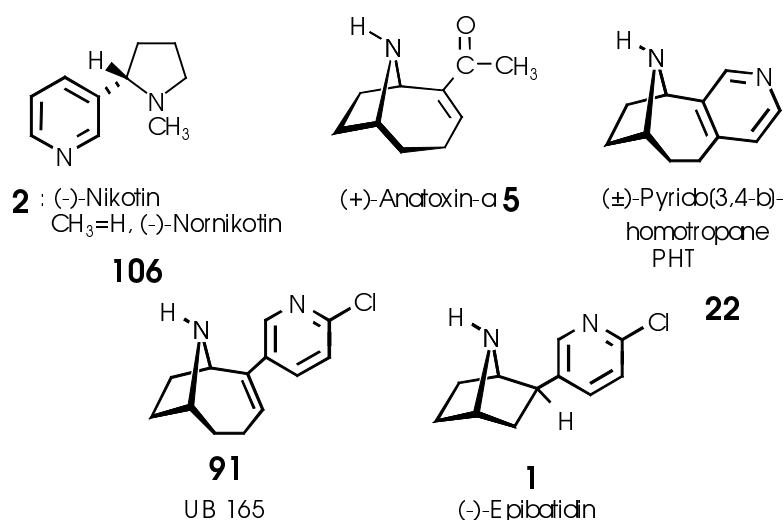
Charakteristisch ist im IR-Spektrum von **86** die Carbonylabsorption bei 1662 cm^{-1} , typisch für α,β -ungesättigte Ketone; im ^1H -NMR-Spektrum sind die Signale für die Protonen $4\alpha\text{-H}$ und $4\beta\text{-H}$ auffällig: beide zeigen sowohl geminale (2J = 20.5 Hz) als auch vicinale Kopplungen. Proton $4\beta\text{-H}$ koppelt mit dem vicinalen Vinylproton mit einer Kopplungskonstante 3J = 2.5 Hz, Proton $4\alpha\text{-H}$ dagegen mit 3J = 4.6 Hz.

Im ^{13}C -NMR-Spektrum haben sich die ^{13}C -Verschiebungen im Vergleich zu denen von **158** nach Entfernen der Carbamatschutzgruppe signifikant verändert, besonders auffällig für die C-Resonanzen des α,β -ungesättigten Carbonylsystems, die bei $\delta = 136.8$ für C-2, 139.6 für C-3 und bei 195.7 für den C=O-Kohlenstoff registriert werden.

Als Resümée läßt sich feststellen, daß man, ausgehend von (-)-Cocainhydrochlorid **31**, in einer 6-Stufensynthese enantiomerenreines (-)-Norferrugininhydrochlorid **86** mit einer beachtlichen Gesamtausbeute von 44% erhält.⁹⁶

1.5.5. Das (1R)-2-Oxo-9-azabicyclo[4.2.1]nonan als Schlüsselbaustein für die Gewinnung von enantiomerenreinem (+)-Anatoxin-a und neuer Hybridanaloga

In der vergangenen Dekade stand das Konzept der Bioisosterie im Vordergrund des Interesses zur Gewinnung neuer nAChR-Liganden mit verbessertem pharmakologischen Profil und geringerer Toxizität. Im Fall von (+)-Anatoxin-a wurde dieses Prinzip ganz besonders erfolgreich angewendet, wobei sich Hybridmoleküle mit Pharmakophorbausteinen aus zwei verschieden strukturierten nAChR-Liganden als besonders attraktiv erwiesen.



Pyrido[3.4-b]homotropone (PHT, **22**)¹⁹ ist als Hybridligand aus Nornikotin **106** und Anatoxin-a **5** anzusehen. Als Racemat wies **22** im Vergleich zu racemischem Nornikotin **106** eine 16-fach erhöhte Affinität zum $\alpha 4\beta 2$ -nAChR-Subtyp auf. Als weit attraktiver erwies sich der Hybrid aus Anatoxin-a **5** und Epibatidin **1**. Die $\alpha 4\beta 2$ -Affinität lag mit einem K_i -Wert von 0.17 nM ⁶⁴ im subnanomolaren Bereich und damit nur 8-fach geringer als die vom Superliganden Epibatidin **1** mit $K_i = 0.021 \text{ nM}$ (Verhältnis $K_i \text{ 1} / K_i \text{ 91} = 8$). Interessanterweise konnte von UB-165 **91** auch das entsprechende Enantiomere ent-UB165 gewonnen und charakterisiert werden. Es weist eine 25-fach geringere Bindungsaffinität auf. Diese Enantioselektivität ist typisch für Anatoxin-a und seine Variationen, nicht aber für Epibatidin **1**; hier sind beide Enantiomere (+)- und (-)-**1** nahezu gleich wirksam. Das für (-)-Ferruginin **86** erfolgreich angewandte Konzept zur Gewinnung neuer Varianten sollte nun folgerichtig auch auf (+)-Anatoxin-a übertragen werden.

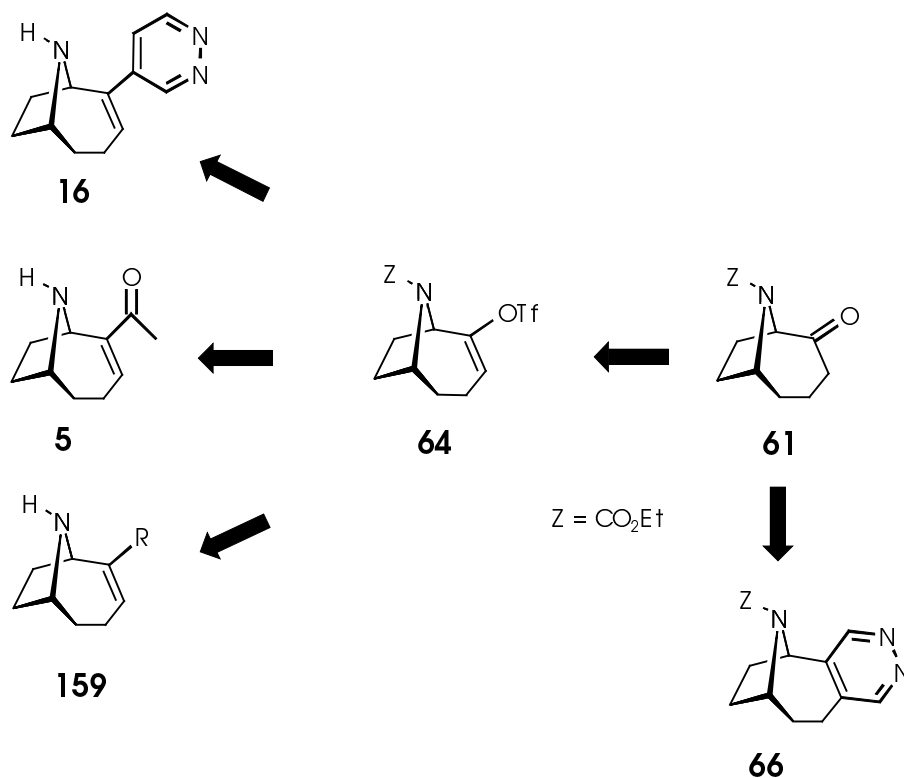
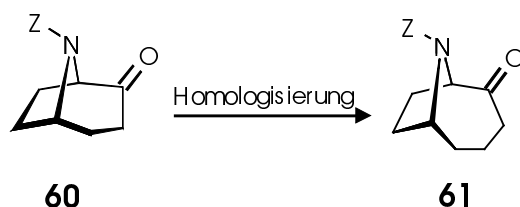


Abb. 47: (1R)-2-Oxo-9-azabicyclo[4.2.1]nonan **61** als Schlüsselverbindung zur Synthese von Anatoxin-a **5** und neuen Varianten z.T. mit Hybridcharakter

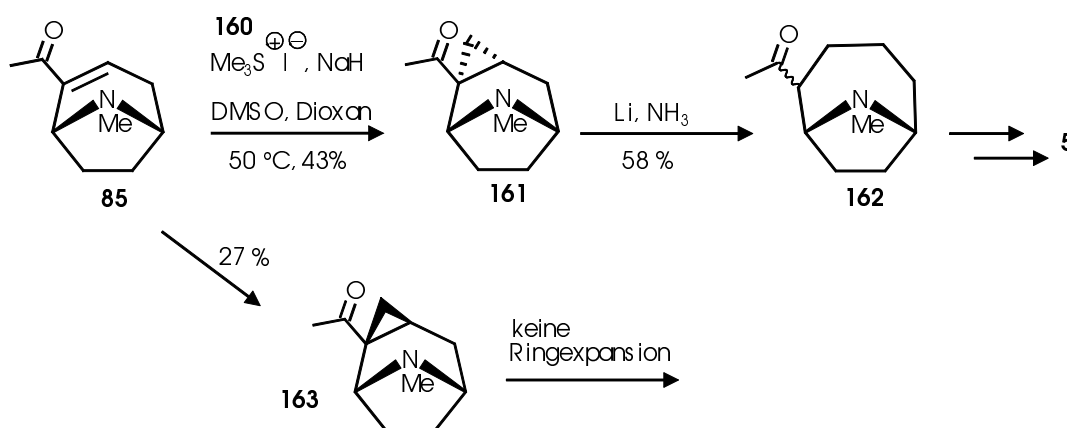
Als Schlüsselverbindung diente das Keton **61** mit 9-Azabicyclononan-Grundgerüst und in 2-Position attraktiv mit einer Ketogruppe funktionalisiert. Grundbedingung für das Gelingen der in Abb. 47 veranschaulichten Retrosynthesewege: das Keton **61** mußte in brauchbaren Mengen zu Verfügung stehen. Ist dies erfüllt, sollten die ins Auge gefaßten Synthesewege zu Anatoxin-a selbst und zu den Varianten mit bereits bei 2-Tropanon **60** (s. S. 86) etablierten Techniken problemlos realisierbar sein. Zumal sich das Keton **61** glatt in das entsprechende Vinyltriflat transformieren lassen sollte und seinerseits als Schlüsselkomponente für zahllose Kreuzkupplungen dienen könnte. Zudem sollten Umwandlungen des Ketons **61** in die entsprechenden Enoether oder Enamine Dienophile liefern für Diels-Alder-Reaktionen mit inversem Elektronenbedarf. Z.B. ist das daraus zu erwartende anellierte Pyridazinderivat **66** ein Azaanalogon des Pyrido[3.4-b]homotropans **22**.

1.5.5.1. Ringexpansion 8-Azabicycloocta-2-on \Rightarrow 9-Azabicyclonona-2-on: Eine effektive Synthese von (-)-(1R)-2-Oxo-9-azabicyclo[4.2.1]-nonan-9-carbonsäureethylester.

Ein Vergleich der beiden Ketone **60** mit **61** zeigt, daß Ringexpansion⁹⁷ von **60** via Homologisierung zu **61** führt:

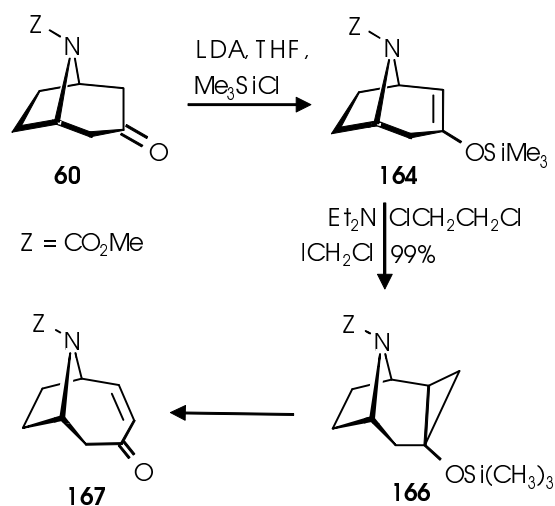


Dieser an und für sich einfache und einleuchtende Gedanke wurde bisher nicht zur Synthese von **61** in Erwägung gezogen. Edwards et al.⁵² hatten (-)-Ferruginin **85** in Anatoxin-a umgewandelt, indem sie **85** mit Trimethylsulfoxoniumiodid/NaH **160** umsetzten und zwei Cyclopropane **161** und **163** erhalten konnten. Nur das chromatographisch abtrennbare endo-Addukt führte anschließend zur gewünschten Ringerweiterung.

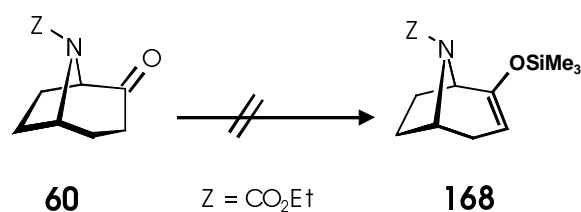


Diese wenig rationelle Synthese würde auch nur nach aufwendigen weiteren Reaktionsschritten zum gewünschten Keton **61** führen.

Eine elegante 3-Tropanon-Ringexpansion führten Newcombe et al.⁹⁸ durch. Die Reaktionsfolge Keton **60** – Silylenolether **164** – Trimethylsilyloxycyclopropan **166** – Homotropanenon **167** kann als rationell angesehen werden, das gewünschte Keton **61** ist aus dem gut zugänglichen Keton **167** aber auch nicht ohne weiteres darstellbar.



Die Möglichkeit, diese Reaktionsfolge auf (+)-2-Tropanon zu übertragen, wurde nicht verfolgt, da Siegel³¹ von Schwierigkeiten bei der Generierung des Silylenolethers **168** berichtete.



Weil literaturbekannte Ringexpansionswege zum 9-Azabicyclo[4.2.1]nonansystem wenig effektiv erscheinen, sollten zunächst klassische, für cyclische Ketone bewährte Ringerweiterungen getestet werden.

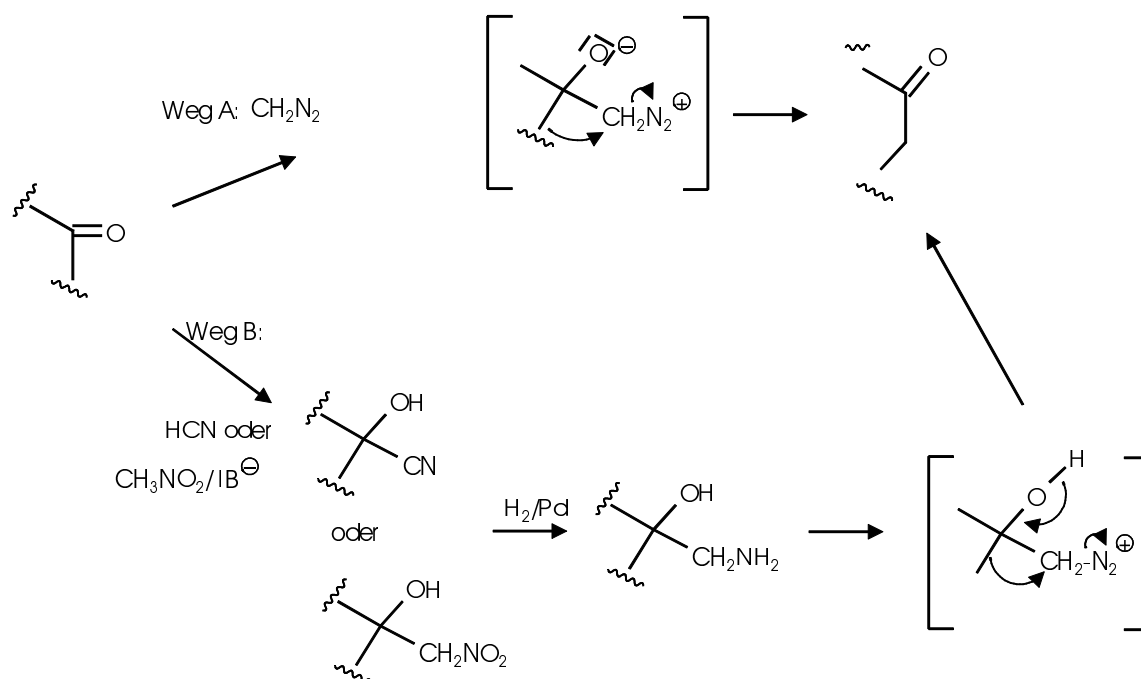
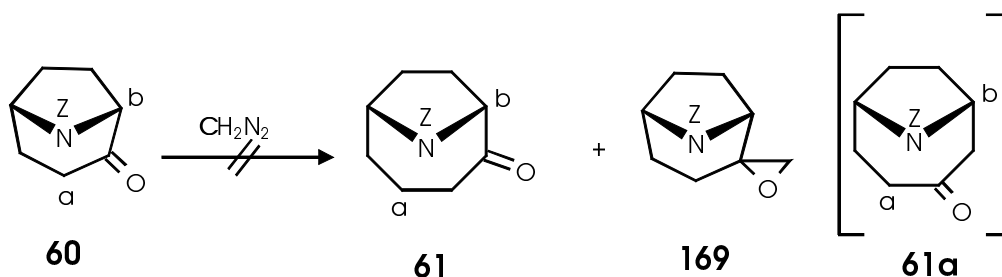


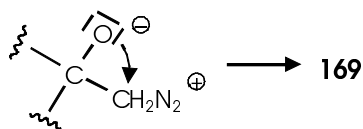
Abb. 48: Ringerweiterung eines Ketons mit Diazomethan (Weg A) oder nach Tieffeneau-Demjanow (Weg B)

Als klassische Ringerweiterungsreaktionen, die von einem Keton ausgehen, werden die einstufige Homologisierung mit Diazomethan und die zweistufige Reaktionsfolge nach Tieffeneau-Demjanow betrachtet.

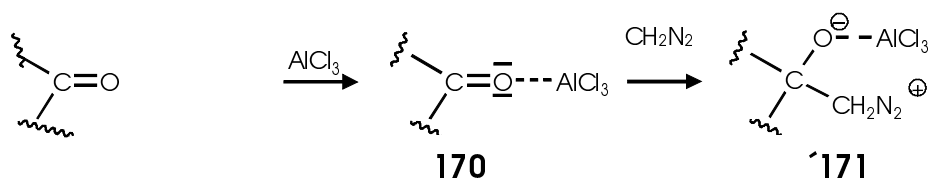
Aus rationell ökonomischen Gründen wurde zuerst die Homologisierung mit Diazomethan getestet.



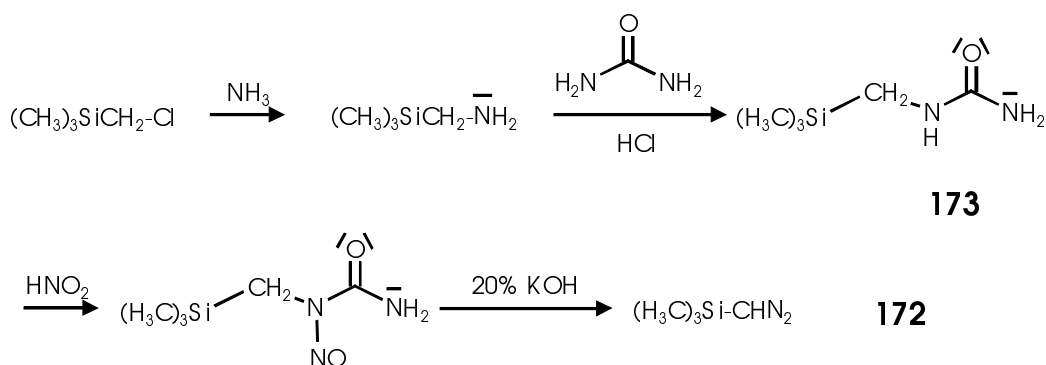
Mit Diazomethan konnte man bei Umsetzung mit 2-Tropanon **60** als Substrat keine Reaktion beobachten. Dies war aus synthetischer Sichtweise unerfreulich, da dieses Keton **60** nur zu einem, dem gewünschten Ringerweiterungsprodukt führen dürfte. Bekannt ist, daß der am geringsten substituierte Rest am Carbonyl-C-Atom zur Umlagerung neigt (a in **60**). Im Fall von **60** würde dies nur zu **61** führen. **61a** dürfte nicht entstehen. Als Nebenprodukt war das Epoxid **169** zu erwarten, resultierend aus einem nucleophilen Angriff des Olatsauerstoffs an die „Diazonium-substituierte CH_2 -Funktion“.



Auch Variation der Reaktionsbedingungen (Zugabe eines protisch polaren Lösungsmittels, Addition von Lewisäuren etc.) erbrachte keinen Erfolg hinsichtlich Gewinnung von Keton **61**. Der Mißerfolg auch mit Diazomethan- $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$ war unerwartet, da die Reaktionsgeschwindigkeit durch Carbonylsauerstoff-Lewisäure-Koordinierung normalerweise erheblich gesteigert wird.

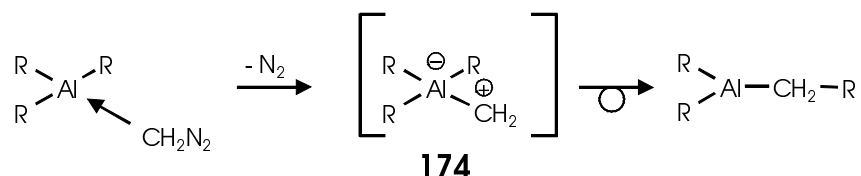


Die Zugabe von Lewisäuren sollte auch die Bildung von Epoxiden als Nebenprodukten verhindern. Der synthetische Durchbruch erfolgte mit Trimethylsilyldiazomethan/Trimethylaluminium. Trimethylsilyldiazomethan **172** wurde zuerst von Scherer et al. aus explosivem Diazomethylithium und Trimethylchlorsilan hergestellt. Ein verbessertes Verfahren benutzt N-Nitroso-N-trimethylsilylmethylharnstoff⁹⁹ als Ausgangsstoff, wie das folgende Reaktionsschema veranschaulicht:



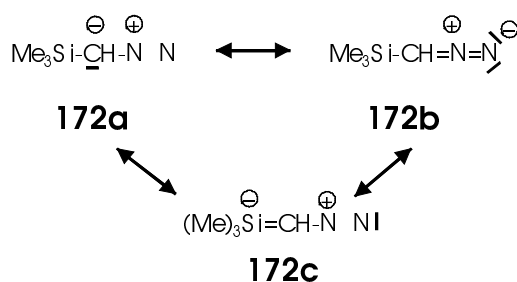
Trimethylsilyldiazomethan **172** ist im Vergleich zu Diazomethan sehr stabil und kann aufgrund des stabilisierenden Effekts des Trimethylsilylrestes destilliert werden (Sdp.: 96 °C, 775 mm Hg). Diazomethan reagiert mit Trialkylalanen z.B. $\text{Al}(\text{CH}_3)_3$ in

Toluol oder Hexan bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ augenblicklich durch Insertion. Bei $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ beobachtet man N_2 -Entwicklung, als Intermediat wird ein Aluminium-Ylid **174** vermutet:



Diese Reaktion wird im Gegensatz dazu bei Trimethylsilyldiazomethan nicht beobachtet. Es ist sogar in 20proz. Kaliumhydroxidlösung bei Raumtemperatur stabil. Die Protolysegeschwindigkeit ist im Vergleich zum Diazomethan signifikant geringer. Zwei Erklärungsansätze sind literaturbekannt:

1. Der sterische Anspruch der Trimethylsilylgruppe. Dieser ist zwar geringer als der einer tert-Butylgruppe (die Si-C-Bindung ist mit 1.89 \AA ca. 25% länger als die C-C-Einfachbindung), aber dennoch erheblich.
2. Der elektronische Effekt des elektropositiveren Siliciums auf das α -Kohlenstoffatom. Das carbanionische Zentrum in **172a** erfährt eine $d\pi$ - $p\pi$ -Stabilisierung durch das Silicium:



Die Absorptionsbande der (N-N)-Streckschwingung wird im IR-Spektrum (Film) bei 2070 cm^{-1} registriert. Alkyldiazomethane weisen in der Regel Banden zwischen 2087 und 2100 cm^{-1} auf.

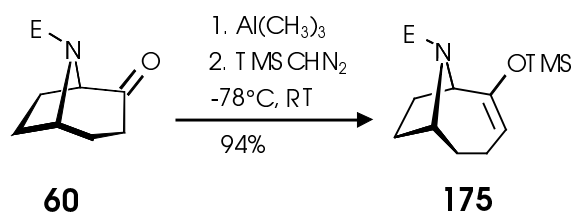
Die Verschiebung zur kleineren Wellenzahl wird als Beleg für den erhöhten „Anteil“ der durch Silicium stabilisierten Carbanion-Grenzformel gegenüber der Carbenoid-Grenzformel gesehen.

Die erhöhte Nucleophilie des Trimethylsilyldiazomethans kombiniert mit einer Lewissäure sollte die regioselektive Homologisierung des 2-Tropanons **60** ermöglichen.

Als Lewissäure wurde Trimethylaluminium $\text{Al}(\text{CH}_3)_3$ (2 M in Hexan) gewählt, die bei -78°C zum Reaktionsgemisch mit dem Keton zugefügt wurde. Sie erfüllt die Aufgabe, durch Reaktion mit dem Carbonylsauerstoff die Reaktivität des Carbonylkohlenstoffs gegenüber Nucleophilen wie TMSCHN_2 zu erhöhen.

Darüberhinaus wird durch die Koordinierung verhindert, daß der Carbonyl-Sauerstoff als ein intramolekulares Nucleophil agieren kann, z.B. wird so die Bildung von Epoxiden als mögliche, störende Nebenreaktion ausgeschlossen.

Nach Zugabe der Lewissäure Trimethylaluminium wurde TMSCHN_2 (2 M in Hexan) bei -78°C addiert und das Reaktionsgemisch langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Nach Aufarbeitung erhielt man nach hoch regioselektivem Reaktionsverlauf den Trimethylsilylenolether **175** des zu **60** homologen Ketons **61** in hervorragender Ausbeute von 94%.



1.5.5.2. Betrachtungen zum Mechanismus dieser Homologisierung

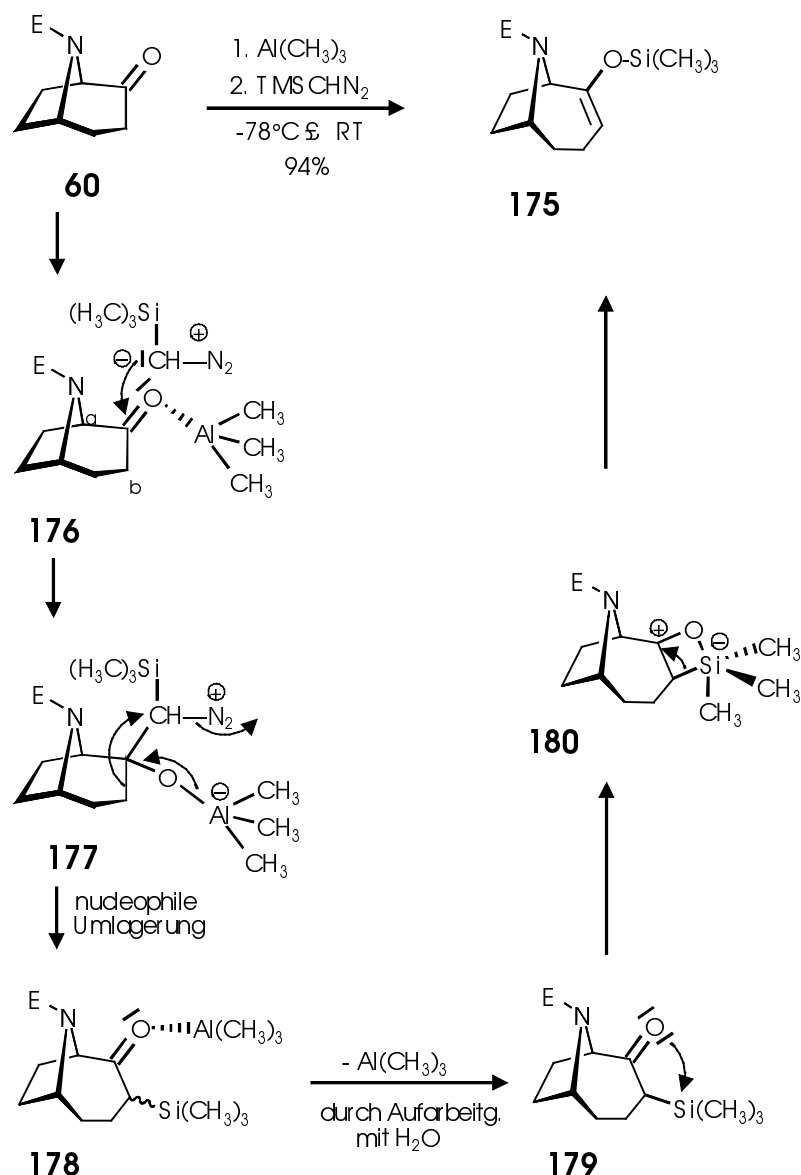


Abb. 49: Mechanismus der Homologisierung vom 2-Tropanon **60** zum Silylenol-ether vom Azabicyclo[4.2.1]nonanon einschl. Brook-Umlagerung¹⁰¹ des β -Ketosilanintermediates **179**.

Die ausschließliche Bildung des Trimethylsilylenolethers **175** ist nicht sofort einsichtig, da nach dem bekannten Reaktionsmechanismus für die Homologisierung von Ketonen durch Diazomethan ein β -Ketosilan entstehen müsste.

In der Tat wird das β -Ketosilan in der ersten Stufe wie erwartet gebildet. TMSCHN_2 addiert nucleophil an den durch Trimethylaluminium aktivierten Carbonylkohlenstoff. Beim N-geschützten (+)-2-Tropanon **60** dürfte der Angriff von der Oberseite des

Moleküls erfolgen, da die Unterseite von den endo-ständigen Protonen gegen sterisch anspruchsvolle Nucleophile abgeschirmt wird.

Die Tendenz für eine 1,2-nucleophile Umlagerung ist bei den der Carbonylfunktion benachbarten Resten (a und b in Abb. 49) recht unterschiedlich ausgeprägt. Bei allen 1,2-nucleophilen Umlagerungen wie z. B. der Wagner-Meerwein- oder Pinakolumlagerung kennt man ähnliche Gesetzmäßigkeiten. Der „Migrationsneigung“ förderlich sind sterisch anspruchslose Substituenten und solche mit Elektronendonatorfunktionen.

Beim Vergleich der Reste neben der Ketofunktion vom N-Carbamat geschützten (+)-Tropanon **60** wird ersichtlich, daß Rest a sowohl sterisch anspruchsvoll, als auch mit einem relativ elektronenarmen Carbamatstickstoff versehen, gegenüber Rest b deutlich benachteiligt ist. Diese „doppelte Bevorzugung“ des Rests b bestimmt die hohe Regioselektivität bei der Umlagerung. Dabei wird primär das β -Ketosilan **178** gebildet, dessen Carbonylsauerstoff mit Trimethylaluminium koordiniert ist.

Die Umlagerung zum Trimethylsilylenolether wird durch die hohe Sauerstoff-Siliciumaffinität induziert. Wegen der Koordination mit Trimethylaluminium kann der intramolekulare nucleophile Angriff auf das Siliciumatom frühestens bei der Aufarbeitung (Hydrolyse von Me_3Al) erfolgen. Der hier vorgestellte Mechanismus der Umlagerung von β -Ketosilanen wurde von Brook detailliert untersucht und bewiesen; ihm zu Ehren trägt die Umlagerung seinen Namen.¹⁰¹

Nach Entfernen der Lewissäure erfolgt der intramolekulare nucleophile Angriff des Sauerstoffs auf die benachbarte Siliciumfunktion unter Bildung eines 5-fach koordinierten Siliciums mit d-Orbitalbeteiligung (Brook verwendete β -Ketosilane mit chiralem Silicium und 4 unterschiedlichen Resten. Die beobachtete Retention der Konfiguration kann mit einem pentakoordinierten Intermediat und einer nur so möglichen Pseudorotation erklärt werden). Die positive Ladung in **180** wird durch $\text{d}\pi\text{-p}\pi$ -Hyperkonjugation stabilisiert (β -Effekt des Siliciums).

1.5.5.3. Charakterisierung des Reaktionsproduktes **175**

Der so erhaltene Trimethylsilylenolether **175** sollte spektroskopisch charakterisiert werden. Dies gelang nur unbefriedigend, da **175** offensichtlich durch Polysilane verunreinigt anfiel, die wahrscheinlich als Nebenprodukt aus Trimethylaluminium und TMSCHN_2 entstanden waren. Variationen der Reaktionsbedingungen wie stöchiometrische Verhältnisse, Reaktionszeit und Temperatur führten schließlich zu einem relativ geringen Verunreinigungsanteil von max. 15%.

Die Reinigung des Reaktionsproduktes wurde durch den ähnlich unpolaren Charakter der Polysilane und des Enolethers erschwert. Eine Destillation kleiner Mengen dieser kostbaren Substanz erschien nicht zweckmäßig, da notwendige Temperaturbelastung zu Zersetzungen führen sollte. Der Silylenolether **175** stellt nur eine Zwischenstufe dar, bei Einsatz als Dienophil in einer inversen Diels-Alder-Reaktion dürfte die Verunreinigung durch Polysilane nicht stören; das eigentliche Interesse galt dem Keton bzw. dem daraus zugänglichen Vinyltriflat.

1.5.5.4. Inverse Diels-Alder-Reaktionen mit dem Silylenolether **175** als Dienophil: **66** ein neues Bioisoster des PHT

Das erste zum Anatoxin-a bioisostere Analogon ist das racemische (\pm)-Pyrido[3,4-b]homotropan (PHT) **22**, eine konformativ fixierte Variante, in der ein großer Anteil der nAChR-Affinität des Naturstoffs erhalten ist.¹⁹ Das entsprechende Pyridazinbioisoster sollte sehr leicht aus dem Silylenolether **175** als inverses Dienophil und unsubstituiertem Tetrazin als Diazadien nach einer LUMO_{Dien} - HOMO_{Dienophil} kontrollierten Diels-Alder Reaktion zu gewinnen sein.

Dazu wurde das unvollständig gereinigte Edukt **175** mit Tetrazin in Toluol 60 h bei Siedetemperatur umgesetzt. Man erhielt das gewünschte Carbamat-geschützte PHT-Analogon **66** immerhin in einer Ausbeute von 31 %. Eine Verlängerung der Reaktionszeit und der Wechsel zu einem höher siedenden Lösungsmittel (Xylol, Mesitylen) brachten keine Ausbeuteverbesserung. Nach [4+2]-Cycloaddition und N₂-Eliminierung verlief die Abspaltung von Trimethylsilanol vollständig; Zwischenprodukte konnten nicht isoliert oder identifiziert werden.

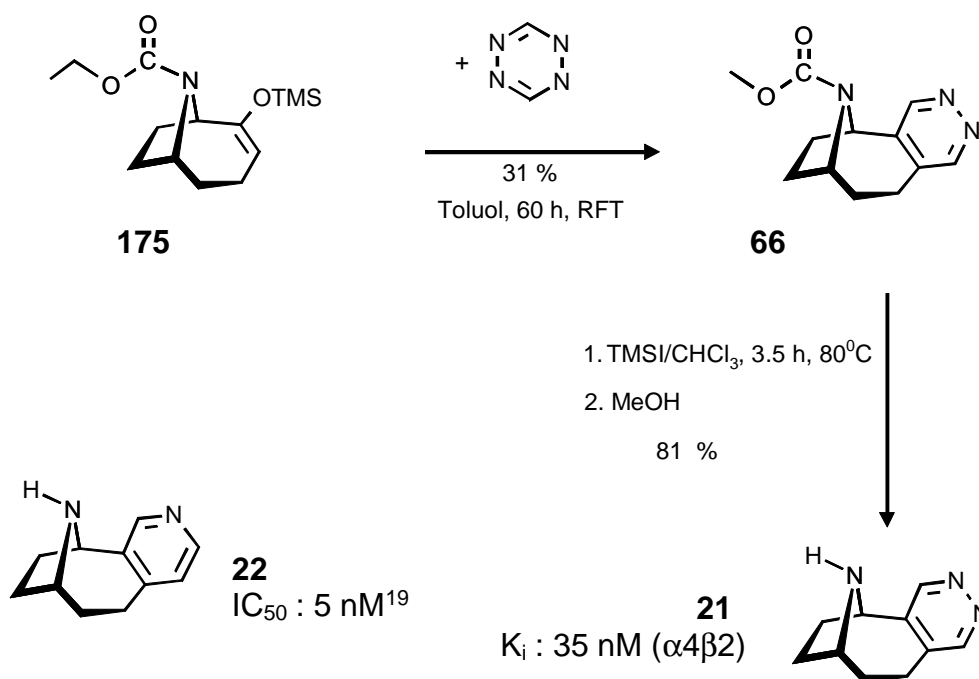


Abb. 50: Synthese des Pyridazin-Bioisoster **21** von PHT **22**

Erwartungsgemäß beobachtet man in den ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren des Carbamat-geschützten anellierten Pyridazins **66** einen doppelten Signalsatz, hervorgerufen durch getrennte Signale für die zwei energetisch bevorzugten Rotamere.

Die Entschützung der Carbamatfunktion ließ sich sowohl durch Erhitzen mit konzentrierter Salzsäure als auch mit Trimethylsilyliodid (TMSI) als Reagenz erfolgreich realisieren. Die Verwendung von TMSI erbrachte eine deutliche Ausbeuteverbesserung gegenüber der Methode mit Salzsäure (81 % gegenüber 53 %).

Die isolierte und säulenchromatographisch-gereinigte als Öl anfallende Base **21** konnte spektroskopisch charakterisiert und identifiziert werden (IR, UV, MS, ^1H -NMR, ^{13}C -NMR). Sie ist bei 4 °C unter Argonatmosphäre aufbewahrt monatelang stabil.

Die Umwandlung in ein kristallines Salz gelang mit Maleinsäure, Fumarsäure, Oxalsäure nicht. Mit 2M HCl in Ether und sorgfältiger Reinigung an „reversed phase“-C-18 Kieselgel und wasserfreiem Eluens erhielt man das saubere Hydrochlorid, das sich im Gegensatz zur Base nur wenige Tage als stabil erwies.

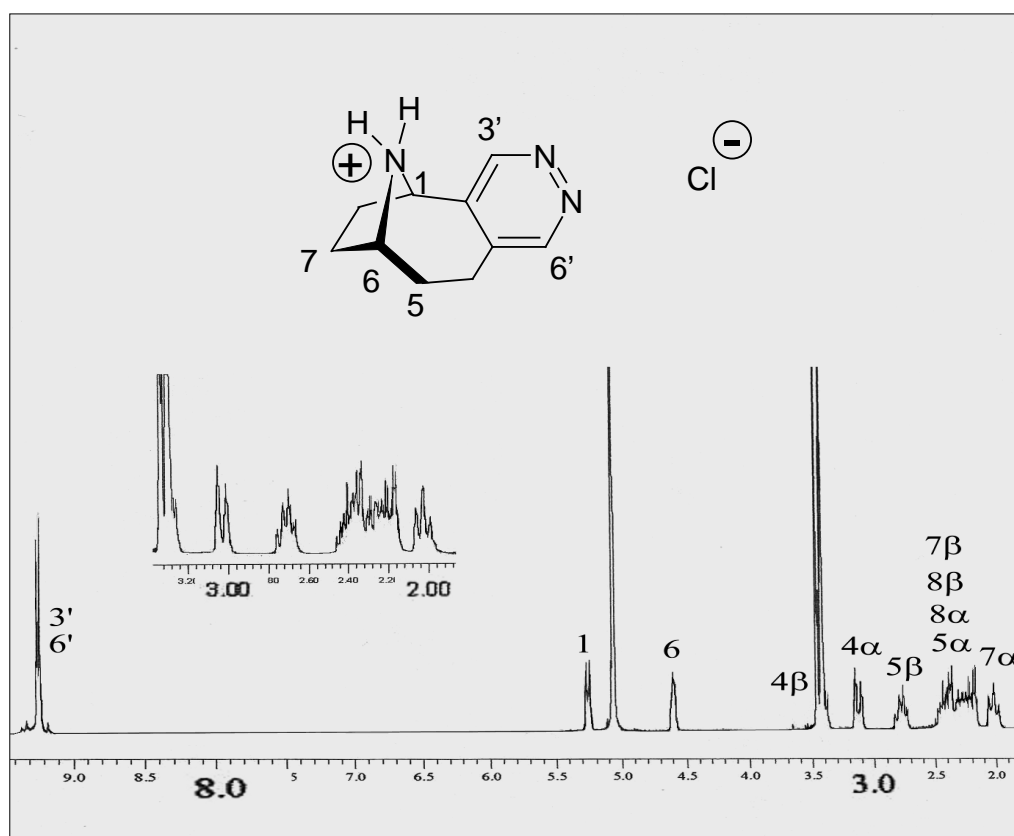
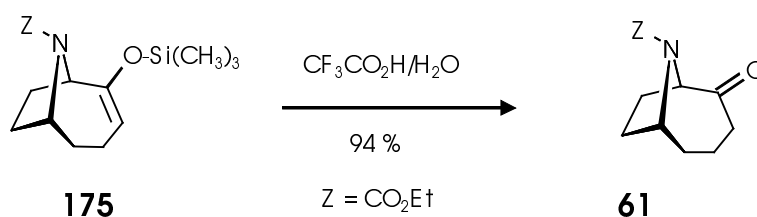


Abb. 51: ^1H -NMR-Spektrum des Hydrochlorids von **21** in CD_3OD .

1.5.5.5. Umwandlung des Silylenolethers in das 9-Azabicyclo[4.2.1]nonanon **61**

Der Silylenolether **175** ist auf der einen Seite Dienophil in einer Diels-Alder Reaktion mit inversem Elektronenbedarf, auf der anderen Seite ein maskiertes Keton. Die Desilylierung des hydrolyselabilen Silylenolethers **175** sollte problemlos unter Säurekatalyse möglich sein. Mit einem Gemisch aus 2N Salzsäure–THF (1 : 3) verlief die Hydrolyse auch nach 24 h Umsetzung bei Raumtemperatur nicht vollständig. Erst die Verwendung von 70proz. wäßriger Trifluoressigsäure ermöglichte die fast quantitative (94 %) Umwandlung in das gewünschte Keton **61**, das chromatographisch gereinigt und spektrometrisch charakterisiert werden konnte.



Das Carbamat geschützte Keton **61** zeigt im ¹H- und ¹³C-NMR-Spektrum wiederum doppelten Signalsatz mit deutlich getrennten Signalen für die Rotamere (Rotamerenverhältnis = 2 : 1).

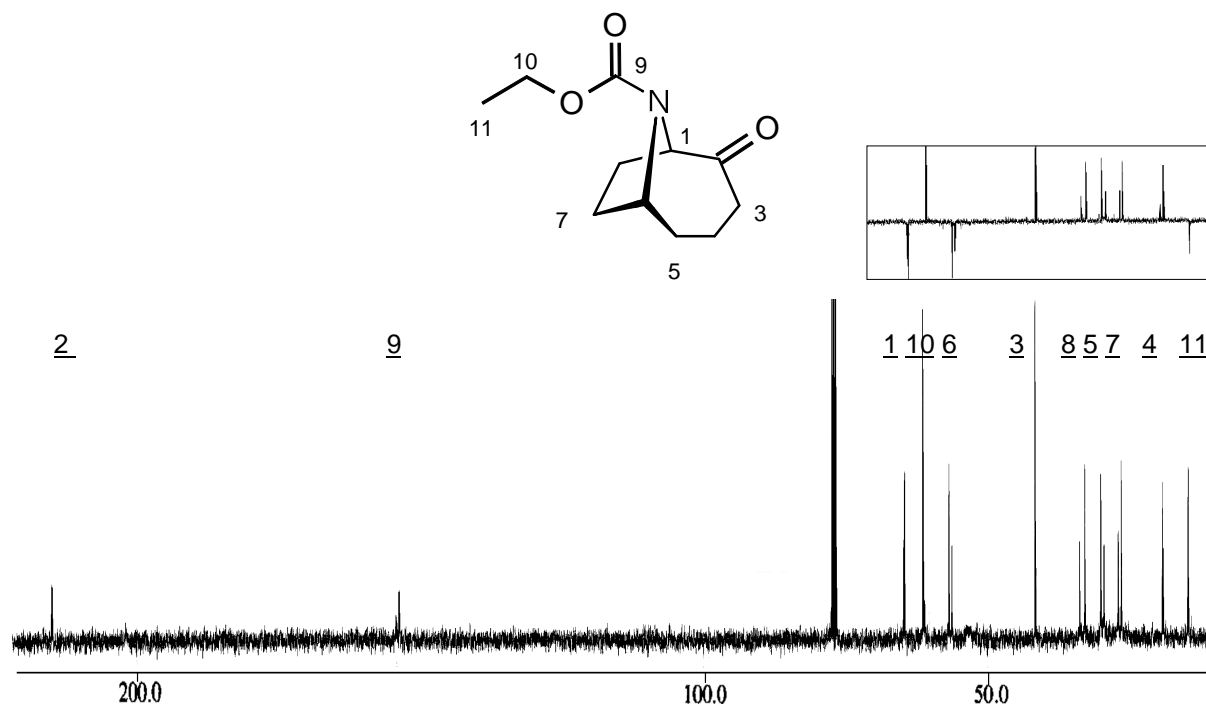
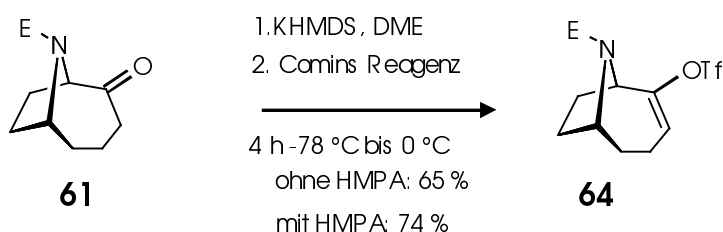


Abb. 52: ¹³C-NMR-Spektrum von **61** in CDCl₃ (Teil des DEPT-Spektr. rechts oben)

Derart deutlich getrennte Signale für die Rotamere werden bei Raumtemperatur für die Carbamat geschützten Tropanone **37** und **60** als die niedrigeren Homologen nicht beobachtet. Die Rotationsbarriere um die Carbamat-Doppelbindung und damit die Koaleszenztemperatur ist für das 9-Azabicyclo[4.2.1]-nonangerüst höher. Koskinen¹⁰² begründet dieses Phänomen mit transannularen Spannungen, die durch Pseudorotation des Siebenrings im 9-Azabicyclo[4.2.1]-nonansystem entstehen, verbunden mit einer Änderung des C1 - N9 - C6 - Winkels. Die transannularen Spannungen sind im relativ starren Tropanon (2-Tropanon ist starrer als 3 - Tropanon) weit geringer und der C1 - N8 - C6 - Winkel bleibt in engen Grenzen konstant.

1.5.5.6. Umwandlung des Ketons **61** in das Triflat **64** und dessen Kupplungsreaktionen nach Stille

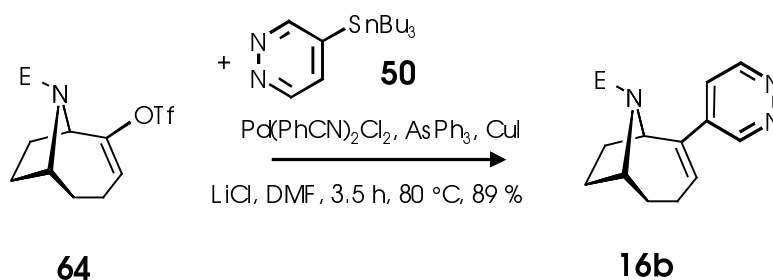
Das Keton **61** sollte nun funktionalisiert werden, um Kreuzkupplungen z. B. nach Stille zu ermöglichen. Die Transformation des Ketons **61** in das entsprechende Vinyltriflat **64** verlief nach bewährter Art und Weise mit Kaliumhexamethyldisilazid und Comins Reagenz mit 65 % Ausbeute erfolgreich, doch die Reaktionsbedingungen mußten noch optimiert werden. Zugabe von 18-Krone-6 zum Reaktionsgemisch ergab keine Ausbeutenverbesserung. Erst der Zusatz von 4 Äquivalenten Hexamethylphosphorsäuretriamid (HMPA) führte zur Optimierung der Ausbeute auf 74 %.



Das Vinyltriflat **64** weist im IR-Spektrum charakteristische Banden auf. Die symmetrischen und antisymmetrischen SO₂ - Valenzschwingungsbanden bei $\nu = 1419$ (ν_{as} - SO₂) und 1209 (ν_{sy} - SO₂) cm⁻¹ sind für Sulfonate, die Banden bei $\nu = 1022$ cm⁻¹ für Enoether und bei $\nu = 1330$ cm⁻¹ für die CF₃ -Gruppierung typisch.

Das Fragmentierungsmuster im Massenspektrum nach einer Elektronenstoß-Ionisation ähnelt dem des Ketons **61** (Basispeak: $M^+ - \text{SO}_2\text{CF}_3$). Das ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektrum zeigten wiederum 2 Signalsätze aufgrund des Auftretens von 2 Rotameren (Rotamerenverhältnis = 2 : 1). Das als Triplet registrierte Signal bei $\delta = 5.72$ ppm (t, $J = 6.1$ Hz, 1H) ist für das vinylische Proton des Vinyltriflatsystems typisch.

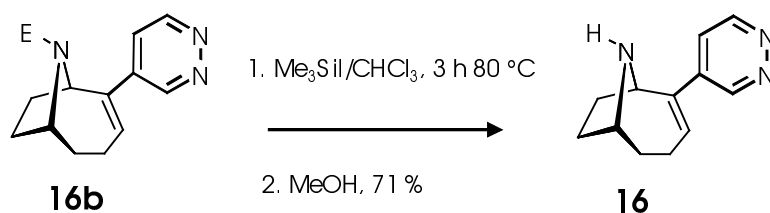
Das Vinyltriflat **64** kann jetzt als Basis zur Gewinnung verschiedener Anatoxin-a-Bioisostere dienen. Das 9-Azabicyclo[4.2.1]nonan ist der Grundbaustein, der z. B. mit Heterocyclen als Pharmakophoren zu potentiellen nAChR-Liganden kombiniert wird. Da im Rahmen dieser Arbeit das Pyridazin im Mittelpunkt stand, wurde der Pyridazinkern als bioisosterer Ersatz des Acetylpharmakophors von Anatoxin-a ausgewählt.



Wie nach den erfolgreichen Versuchen mit den Vinyltriflaten aus den Tropanonen **37** und **60** zu erwarten, verlief die Kreuzkupplung zwischen dem Vinyltriflat **64** und 4-Tributylstannylpyridazin **50** unter den bereits dort optimierten Bedingungen (s. S. 93) problemlos ab. Das Carbamatgeschützte Pyridazin-substituierte Bioisoster des Anatoxin-a **16b** erhielt man in nahezu 90proz. Ausbeute. Ein mit NMP als Lösungsmittel durchgeführtes Experiment offenbarte, daß sich das Produkt nicht vollständig von diesem Lösungsmittel befreien ließ. Der Gebrauch von DMF als Lösungsmittel führte zum sauberen Produkt, dessen spektroskopischen Daten (IR, UV, MS, ^1H -NMR, ^{13}C -NMR) die für **16b** erwartete Konstitution bestätigen. Das ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektrum zeigen wieder doppelte Signalsätze, die auf Rotamerenbildung zurückzuführen sind (Rotamerenverhältnis = 4 : 3). Da der 4'-Pyridazinylrest um die zentrale C-C-Bindung rotiert, ist das Pyridazin-Proton 5'-H besonders intensiv dem Anisotropieeffekt der Carbamatfunktion ausgesetzt. Man beobachtet die größte

Verschiebungsdifferenz ($\Delta\delta = 0.45\text{ppm}$) für die zwei den Rotameren zuzuordnenden Signale für 5'-H.

Nach eingehender Charakterisierung wurde **16b** von der Carbamatschutzgruppe nach der bewährten Methodik mit TMSI befreit. Das neue Pyridazin-Bioisoster des Anatoxin-a **16** ließ sich in 71proz. Ausbeute gewinnen, nachdem es an „reversed phase“-Kieselgel mit n-Hexan : Methanol (100 : 0 \rightarrow 1 : 1) und an Aluminiumoxid (neutral) mit Dichlormethan : 2N NH_3 in Methanol (2 : 1) sorgfältigst gereinigt worden war. Die Lagerung erfolgte anschließend bei -18°C unter Argon.



Sowohl die freie Base **16** als auch die entsprechenden Salze (Hydrogenoxalat oder Hydrochlorid) erwiesen sich als nicht besonders stabil und zeigten schon nach kurzer Zeit Zersetzungserscheinungen. Bei raschem Arbeiten konnte **16** trotz dieser Schwierigkeiten vollständig von Verunreinigungen befreit werden und lieferte brauchbare Spektren, wie das ^1H -NMR-Spektrum des Hydrochlorids von **16** in CD_3OD ausweist

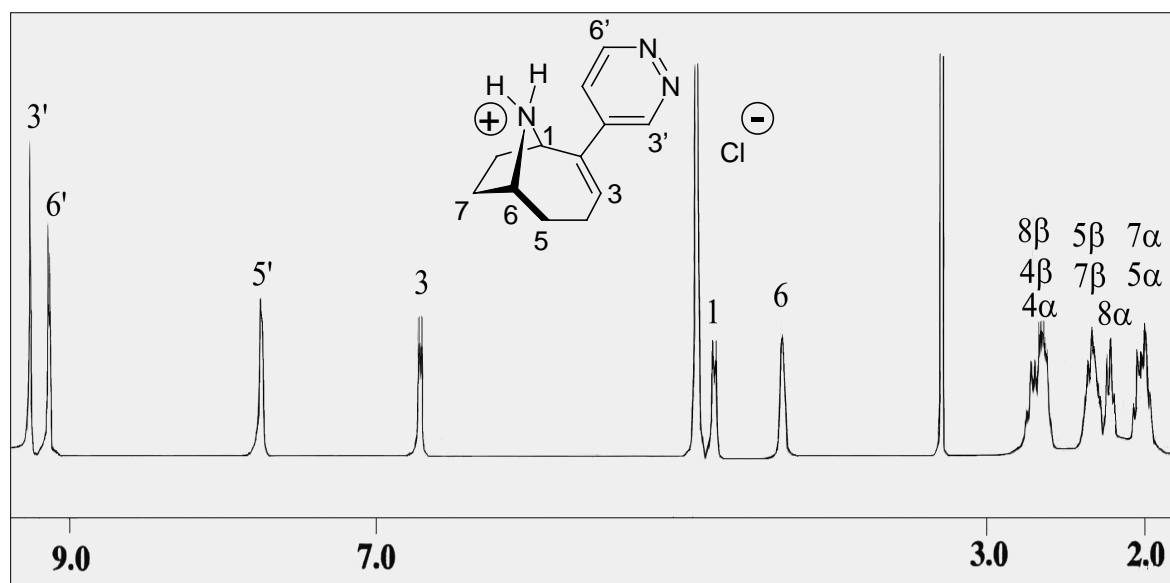
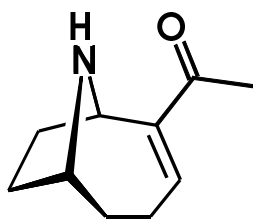
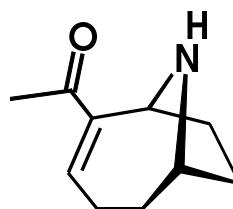


Abb. 53: ^1H -NMR- NMR-Spektrum des Hydrochlorids von **16** in CD_3OD

1.5.6. Asymmetrische Synthese von (+)-Anatoxin-a

Für das toxische Alkaloid (+)-Anatoxin-a **5** der blau-grünen Süßwasseralge *Anabaena flos-aquae* (Lyngb.) de Bréb., das auch als „very fast death factor“ bezeichnet wird, wurden in der Vergangenheit zahlreiche racemische und asymmetrische Synthesen entwickelt.⁹⁸ Dies liegt in der ungewöhnlichen Struktur und den interessanten biologischen und pharmakologischen Eigenschaften des Naturstoffs begründet: Das Toxin zeichnet sich durch hohe Bindungsaffinität an den verschiedenen nAChR-Subtypen aus, kombiniert mit starker agonistischer Aktivität. Diese Wirkungen sind hoch stereoselektiv, das Enantiomer **5a** ist so gut wie unwirksam. Dementsprechend dient Anatoxin-a als Leitsubstanz zur Gewinnung neuer potentieller nAChR-Liganden, und daher besteht auch ein kommerzielles Interesse an (+)-Anatoxin-a **5**, da es häufig als Vergleichsligand bei nAChR-Affinitäts-Testsystemen eingesetzt wird.

**5****5a**

Da keine der bisher entwickelten Synthesen einen rationellen Zugang zu (+)-Anatoxin-a **5** gewährleistet (0,5 mg (+)-Anatoxin-a-hydrochlorid kosten bei Sigma-Aldrich ca. 630.- DM, Bestellnr.: A 6313), war die Motivation groß, eine effiziente, asymmetrische Synthese für enantiomerenreines (+)-Anatoxin-a zu entwickeln.

Die realisierte Gesamtsynthesestrategie¹⁰³ ausgehend von Cocainhydrochlorid **31** ist in Abb. 54 zusammenfassend dargestellt. Das Vinyltriflat **64** (s. S. 111) diente bereits als Edukt zur Synthese von neuen Bioisosteren von (+)-Anatoxin-a **5** und

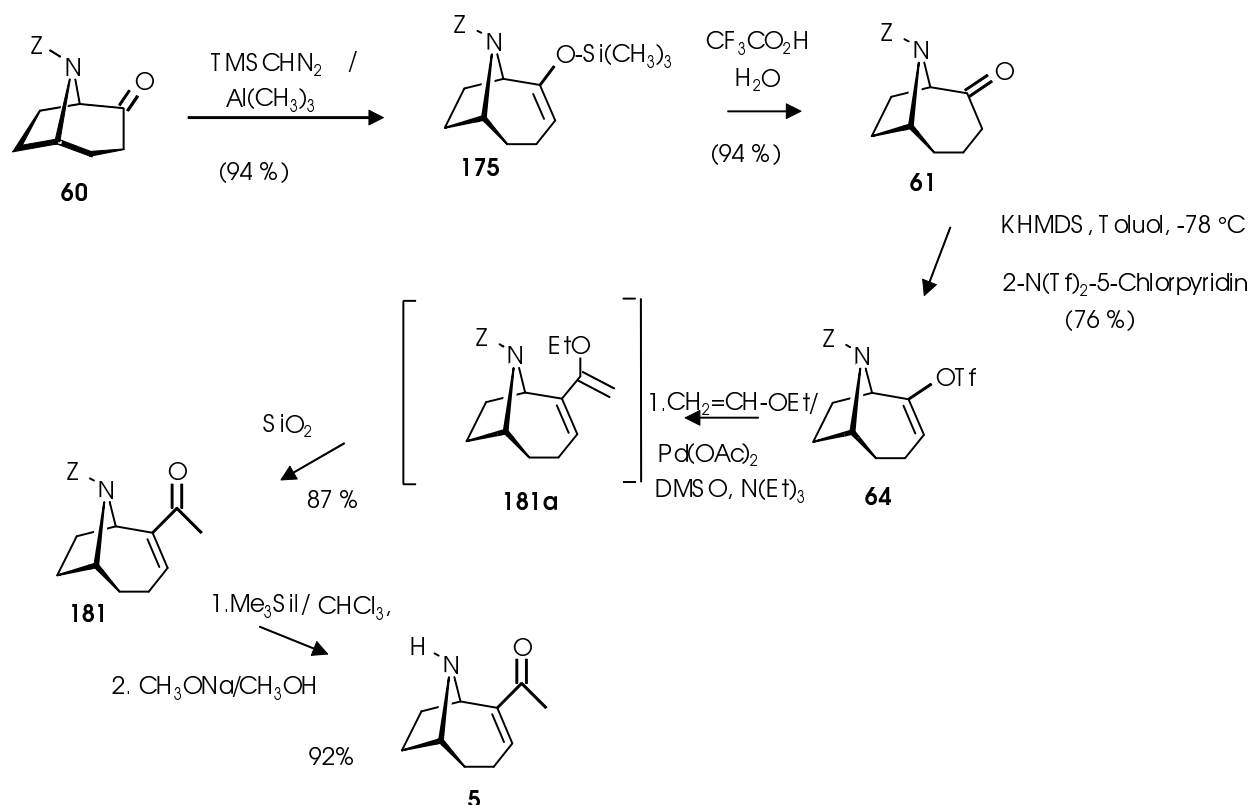


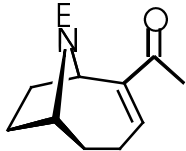
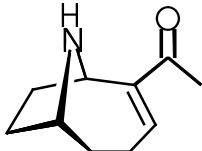
Abb. 54: Gesamtsynthesestrategie von **31** zu **5**

sollte jetzt als attraktive Ausgangsverbindung zur Gewinnung des Naturstoffs eingesetzt werden. Es müßte sich, wie beim (-)-Norferruginin **86** (s. S. 111) schon erfolgreich demonstriert, mit der Heck-Hallberg-Methodik als Schlüsselschritt in den Vinylether **181a** überführen lassen. Dessen Hydrolyse zum α , β -ungesättigten Keton **181** dürfte, wie dort, unter möglichst milden Reaktionsbedingungen mit Kieselgel erfolgen. In der Tat ließen sich die für (-)-Norferruginin **86** (s. S. 94) optimierten Reaktionsbedingungen erfolgreich auf die Synthese des Carbamat-geschützten Alkaloids übertragen, das bezogen auf das Vinyltriflat **64**, in 87proz. Ausbeute isoliert werden konnte. Die spektroskopischen und analytischen Daten stehen im Einklang mit der erwarteten Konstitution.

Im IR -Spektrum sind die intensiven Banden bei $\nu = 1666 \text{ cm}^{-1}$ ($\nu_{\text{C=O}}$) und $\nu = 1633 \text{ cm}^{-1}$ ($\nu_{\text{C=C}}$) für α , β -ungesättigte Ketone charakteristisch, bei $\nu = 1360 \text{ cm}^{-1}$ für die

CH₃-Funktion eines Methylketons. Die Absorptionen bei $\nu = 837 \text{ cm}^{-1}$ sind für ein dreifach substituiertes Alken in Konjugation mit einer C=O-Gruppe signifikant.

Im Massenspektrum ist das Fragmentierungsmuster von **181** dem des ungeschützten (+)-Anatoxin-a **5** bereits sehr ähnlich wie aus der Tab. 10 sehr gut hervorgeht

| Fragment (m/z) |  181 , 60 °C |  5 , 98 °C |
|----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 165 | 24 | M ⁺ , 100 |
| 150 (165 – CH ₃) | 24 | 28 |
| 122 (165 – COCH ₃) | 49 | 54 |
| 94 (C ₆ H ₈ N ⁺) | 31 | 26 |
| 82 (C ₅ H ₈ N ⁺) | 36 | 31 |
| 68 (C ₄ H ₆ N ⁺) | 63 | 28 |

Tab. 10: Rel. Intensität der Fragmente von **181** und **5** nach EI-MS

Erwartungsgemäß wird die Anwesenheit von Rotameren durch 2 Signalsätze im ¹H-NMR- und ¹³C-NMR-Spektrum von **181** in CDCl₃ angezeigt. Im ¹H-NMR-Spektrum zeigt das Vinylproton 3-H von **181** ein ähnliches Aufspaltungsmuster wie es für das ungeschützte Anatoxin-a ($\delta = 6.77 \text{ ppm}$, t, J = 5.8 Hz vs. $\delta = 7.1 \text{ ppm}$, t, J = 6 Hz, 1H) registriert wird. Die Signale im ¹³C-NMR-Spektrum mit Verschiebungen bei $\delta = 197.8$, 149.5 und 149.8 (Konformationsisomere), 142.4 und 141.5 (Konformationsisomere) ppm für das α,β -ungesättigte System decken sich in etwa mit denen von (+)-Anatoxin-a **5** ($\delta = 196.6$, 146.2, 143.5 ppm). Das Signal für C-2 ($\delta = 149.5$ und 149.8 ppm) ist bei **181** wegen der Nachbarschaft zur Carbamatgruppe um ca. 3 ppm tieffeldverschoben.

Die Entfernung der Carbamatschutzgruppe mit 3.5 Äquivalenten TMSI ergibt das gewünschte (+)-Anatoxin-a **5** in hoher Ausbeute von 89 %. Die freie Base als auch das Hydrochlorid können chromatographisch an Kieselgel gereinigt werden.

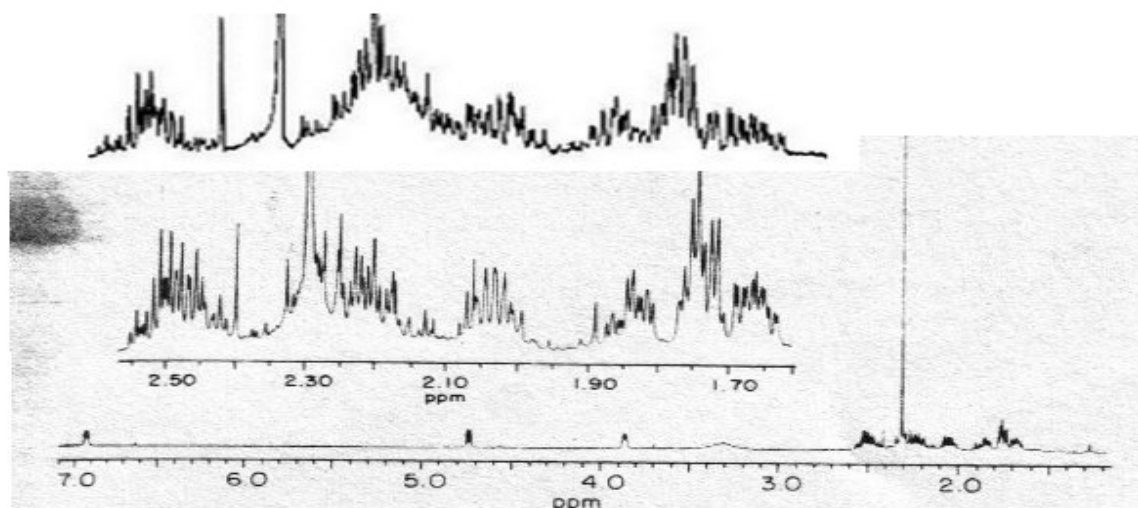


Figure 3. 500-MHz ^1H NMR spectrum of **1** in CDCl_3 at 27 °C.

Table III. ^1H NMR Data for Anatoxin-a (**1**) in CDCl_3 and 1·HCl in D_2O

| proton | δ | | mult ^b | $\Delta\delta^a/\text{ppm}$ |
|------------------|--------------------|-----------------------------|-------------------|-----------------------------|
| | 1/ CDCl_3 | 1·HCl/ D_2O | | |
| H-1 | 4.72 | 5.02 | ddd | -0.30 |
| H-3 | 6.91 | 7.48 | ddd | -0.57 |
| H-4 α | 2.45 | 2.63 | dddd | -0.18 |
| H-4 β | 2.52 | 2.71 | dddd | -0.19 |
| H-5 α | 1.72 | 1.92 | dddd | -0.20 |
| H-5 β | 1.85 | 2.11 | dddd | -0.26 |
| H-6 | 3.85 | 4.30 | dddd | -0.45 |
| H-7 α | 1.75 | 1.95 | dddd | -0.20 |
| H-7 β | 2.03 | 2.24 | dddd | -0.21 |
| H-8 α | 1.66 | 2.02 | dddd | -0.36 |
| H-8 β | 2.21 | 2.43 | dddd | -0.22 |
| -CH ₃ | 2.29 | 2.37 | s | -0.08 |

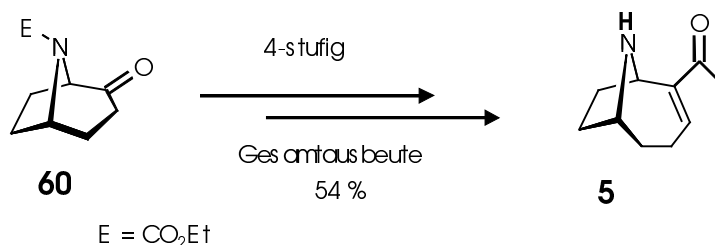
^a $\Delta\delta = \delta(1/\text{CDCl}_3) - \delta(1\cdot\text{HCl}/\text{D}_2\text{O})$. $\Delta\delta < 0$ signifies downfield shift. ^b Measured coupling constants (Hz): $J_{1,3} = 1.5$; $J_{1,8\alpha} = 2$; $J_{1,8\beta} = 9$; $J_{3,4\alpha} = 4$; $J_{3,4\beta} = 7.5$; $J_{4\alpha,4\beta} = 17.5$; $J_{4\alpha,5\alpha} = 4.5$; $J_{4\alpha,5\beta} = 11$; $J_{4\beta,5\alpha} = 5$; $J_{4\beta,5\beta} = 5$; $J_{5\alpha,5\beta} = 14.5$; $J_{5\alpha,6} = 2$; $J_{5\beta,6} = 3.5$; $J_{6,7\alpha} = 3.5$; $J_{6,7\beta} = 7.5$; $J_{7\alpha,7\beta} = 12.5$; $J_{7\alpha,8\alpha} = 9.5$; $J_{7\alpha,8\beta} = 4$; $J_{7\beta,8\alpha} = 6$; $J_{7\beta,8\beta} = 12.5$; $J_{8\alpha,8\beta} = 12.5$.

erful methods such as two-dimensional (2D) ^1H NMR

Abb. 55: ^1H -NMR-Spektrum von **5** in CDCl_3

Das in Abb. 55 aufgeführte ^1H -NMR -Spektrum von **5** in CDCl_3 wird im Bereich von $\delta = 1.60 - 2.60$ ppm mit dem von Rapoport veröffentlichten Spektrenbereich von **5** in CDCl_3 (eingescannt aus Lit. 102) verglichen. Das Spektrum höherer Ordnung ist für **5** charakteristisch, weil geringste Kopplungsabweichungen zu unterschiedlichsten Aufspaltungsmustern führen. Keine der hier vorgestellten Verbindungen mit 9-Azabicyclo[4.2.1]nonangrundbaustein weist in seinem ^1H -NMR -Aufspaltungsmuster in diesem Bereich große Ähnlichkeiten auf. Man könnte diesen Bereich somit als „fingerprint area“ des ^1H -NMR -Spektrums bezeichnen.

Ausgehend von dem geschützten 2-Tropanon **60**, das enantiomerenrein im Multi-grammaßstab aus Cocainhydrochlorid gewonnen werden kann, ist (+)-Anatoxin-a **5** erstmals in einem größeren Maßstab mit der hier beschriebenen 4stufigen Synthesestrategie mit einer Gesamtausbeute von 54 % enantiomerenrein zugänglich.



Alle spektroskopischen Daten von **5** stehen im Einklang mit Literaturangaben.

1.6.1. Biologische Wertbestimmung der Pyridazin-Bioisostere des Epibatidins

Methfessel et al.⁷³ haben die effektiven Konzentrationen für die Öffnung der Ionenkanäle durch die geprüfte Substanz ermittelt. Die funktionelle, agonistische Potenz wird dabei aus elektrophysiologisch gemessenen Dosis-Wirkungs-Relationen abgeleitet. Die funktionellen Messungen spiegeln den weniger affinen, aktiven Zustand des Rezeptors wieder, während die häufiger ermittelten biochemischen EC₅₀-Werte den hochaffinen desensitivierten Zustand des Rezeptors erfassen; die Rangfolge der Affinitäten für verschiedene Agonisten dürfte in beiden Fällen parallel verlaufen.

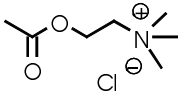
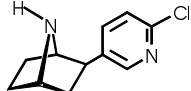
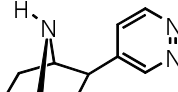
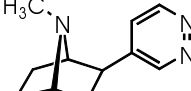
Die agonistische Aktivität wurde mittels Gesamt-Zell-Strom-Aufnahmen (whole-cell current recordings) von *Xenopus* Eizellen ermittelt, die verschiedene rekombinante nAChRen der Ratte exprimiert hatten. Die injizierten cDNA- Plasmide führten zu $\alpha 3\beta 4$ -, $\alpha 4\beta 2$ -, $\alpha 7$ - (alle neuronal) und zu $\alpha 1\beta 1\gamma\delta$ - (embryonisch muskulär) Subtypen. Der Gebrauch von rekombinanten Rezeptorsubtypen als definierte molekulare „targets“ garantiert eine hohe Reproduzierbarkeit der Meßergebnisse.

Um die unterschiedliche Empfindlichkeit und Effektivität der Subtypen gegenüber Acetylcholin (ACh) zu berücksichtigen, wird der Begriff „agonistische Potenz“ (agonistic potency) für die jeweilige Konzentration der getesteten Substanzen verwendet, die mit einer für jeden Subtyp individuell standardisierten ACh-Referenzdosis (s. Tab. 11 und Abb. 57) äquipotent ist.

Der Vorteil dieser Meßmethode liegt darin, daß der Niedrigkonzentrationsbereich genau erfaßt wird und die resultierende Dosis-Wirkungs-Kurve die intrinsische Aktivität der Substanzen realistisch reflektiert.

| Substanz | R α 3 β 4 | R α 4 β 2 | R α 7 | Rattenmuskel |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|------------------------|--------------|--------------|
|  Acetylcholin | 3200 nM | 320 nM | 50000 nM | 100 nM |
|  rac-Epipatidin | 5 nM | 5 nM | 500 nM | 30 nM |
|  rac 38 | 160 nM | 20 nM | 40000 nM | 160 nM |
|  rac 115 | 320 nM | 13 nM | 25000 nM | 200 nM |

Tab. 11: Effektive Konzentrationen, die einen dem Acetylcholin vergleichbaren Effekt liefern

| Substanz | <u>Rα3β4</u> <u>Rα4β2</u> | <u>Rα7</u> <u>Rα4β2</u> | <u>Rattenmuskel</u> <u>Rα4β2</u> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
|  Acetylcholin | 10 | 156 | 0.3 |
|  rac-Epipatidin | 1 | 100 | 6 |
|  rac 38 | 8 | 2000 | 8 |
|  rac 115 | 25 | 1923 | 15 |

Tab.12: Selektivitäten gegenüber R α 4 β 2 relativ zu anderen Subtypen

Die interessante effektive Konzentration ist die an dem Subtyp α 4 β 2 gemessene, da dieser Subtyp in großem Ausmaß bei Alzheimerpatienten fehlt. Wahrscheinlich bewirkt die Affinität von Epibatidin an den neuronalen Subtypen α 3 β 4 und α 7 sowie an den peripheren nAChR dessen Toxizität.⁷³

Sowohl rac**38** als auch rac**115** zeigen eine mit Epibatidin vergleichbare effektive Konzentration am α 4 β 2-Subtyp. Während Epibatidin eine geringe Selektivität aufweist, zeigen rac**38** und rac**115** um den Faktor 8 bzw. 25 erhöhte Selektivitäten bezüglich dem neuronalen Subtyp α 3 β 4 und um den Faktor 20 erhöhte Selektivitäten bezüglich dem neuronalen Subtyp α 7 auf.

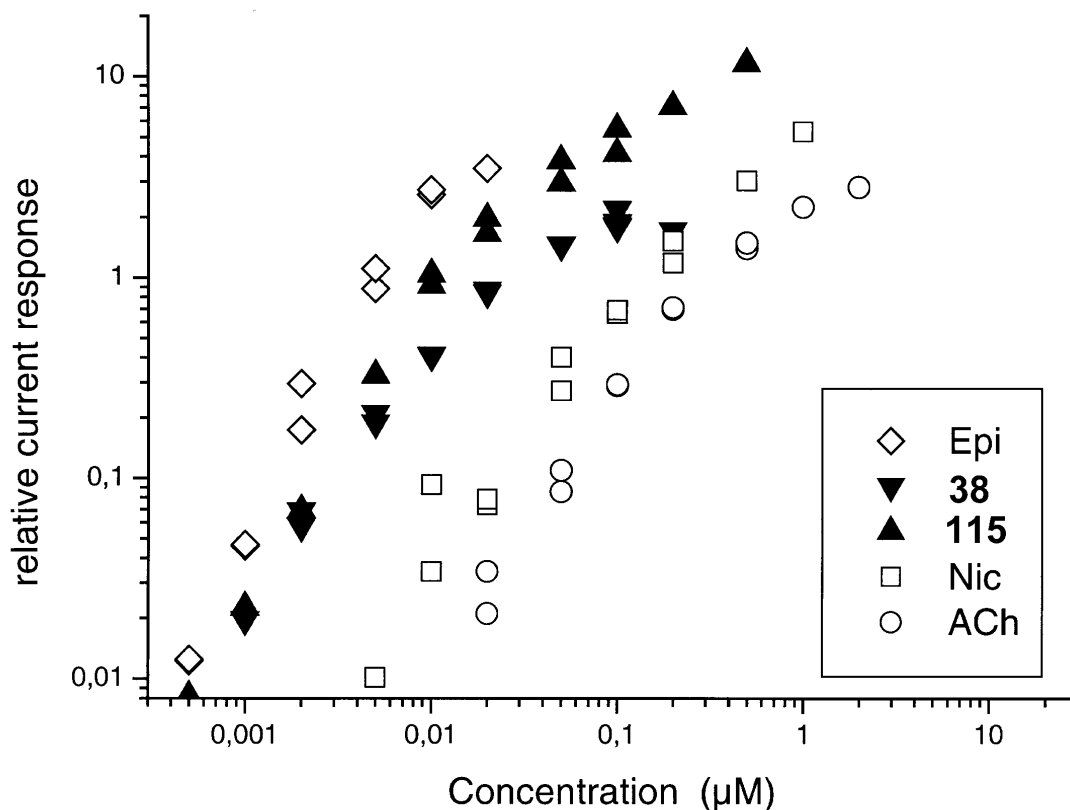


Abb. 56: Die relative Strom-Wirkung auf rekombinante Ratten-nAChRen ($\alpha 4\beta 2$) aus *Xenopus* Oocyten (Eizellen) ist gegen die Konzentration des entsprechenden Agonisten Epibatidin (Epi), **38**, **115**, Nikotin (Nic) und Acetylcholin (ACh) aufgetragen. Alle Strom-Wirkungen wurden auf die Strom-Wirkung einer $0.32 \mu\text{M}$ Acetylcholinlösung normalisiert. Die Auftragung erfolgt doppelt-logarithmisch, um den Niedrigkonzentrationsbereich zu betonen. In dieser Darstellung sind die Dosis-Wirkungskurven im Linearbereich näherungsweise parallel mit einer Steigung von ca. 1.8, die dem Hill-Koeffizienten entspricht. Der Hill-Koeffizient ist ein Maß für die Kooperativität des Bindungsprozesses. Der ermittelte Wert stimmt sehr gut mit dem *in vivo* gemessenen Hill-Koeffizienten = 1.7 für ACh überein.

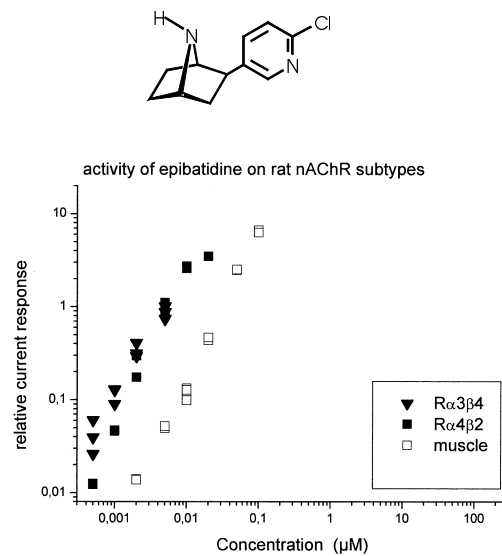


Abb. 57A

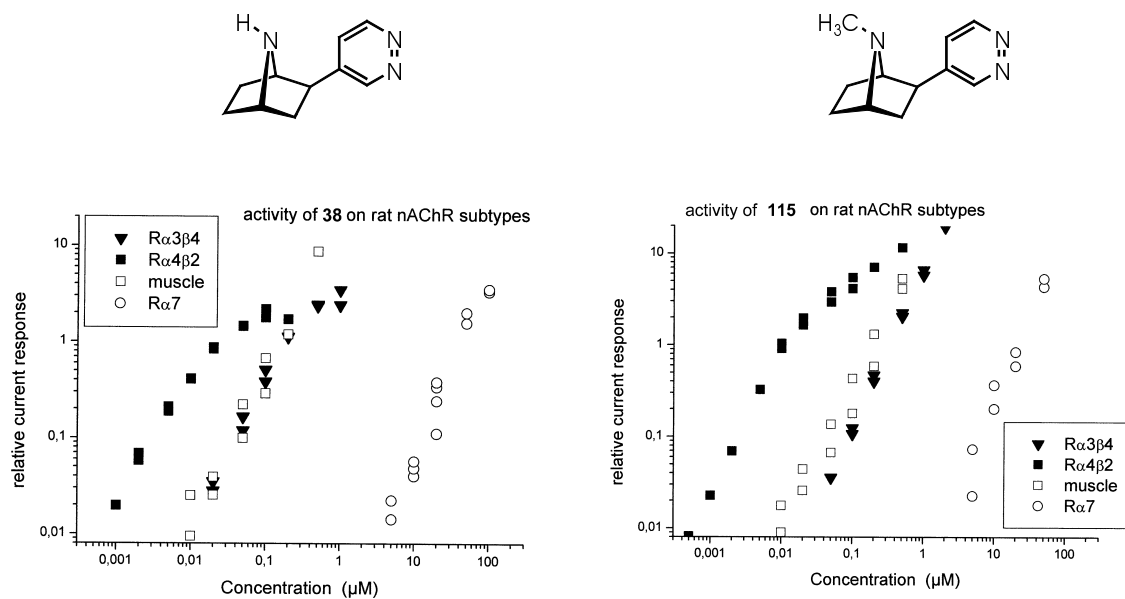


Abb. 57B

Abb. 57C

Abb. 57A, B und C: Die Dosis abhängige Strom-Wirkung, die von Epibatidin, **38** und **115** auf verschiedene nAChR-Subtypen ausgelöst wird, ist abgebildet. Alle Wirkungen wurden auf eine ACh-Referenz-Konzentration normalisiert, die für jeden Rezeptor-Subtyp definiert wurde.

In den Abbildungen ist die Selektivität von **38** und **115** gegenüber R α 4 β 2-nAChRen im Vergleich zu R α 3 β 4-Subtypen - die bereits oben angesprochen wurde - besonders deutlich sichtbar, wohingegen sich Epibatidin bezüglich dieser Subtypen als praktisch äquipotent erweist.

1.6.2. Biologische Wertbestimmung der Bioisostere des (-)-Ferruginins, des (+)-Anatoxin-a und des Isoferruginins (8-Azabicyclo[3.2.1]oct-2-enskelett in 3-Position substituiert)

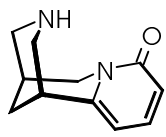
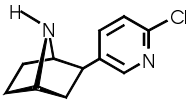
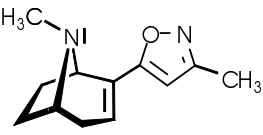
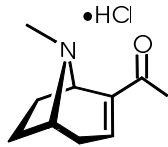
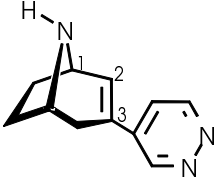
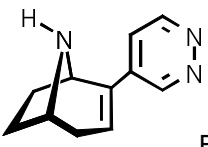
Nach den Erfolgen mit den Pyridazin-Bioisosteren des Epibatidins (mit Epibatidin vergleichbare agonistische Potenz in submicromolaren Konzentrationen, und zudem deutlicher Selektivität zugunsten des „gewünschten“ $\alpha_4\beta_2$ -Subtyps) interessierte natürlich die Frage, ob diese Selektivität bei unterschiedlichen Pyridazin-Bioisosteren verschiedener nAChR-Liganden mit anderem Gerüst beibehalten wird, sie also ein Merkmal dieses Heterocyclus ist.

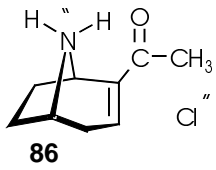
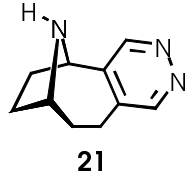
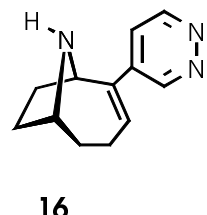
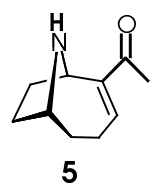
Um das Auffinden neuer Leitstrukturen zu ermöglichen, neue nAChR-Liganden zu identifizieren und um die wichtige Frage der Selektivität zu klären, wurde eine Zusammenarbeit mit Dr. D. Gündisch (Universität Bonn) aufgenommen, die ein in vitro-screening-Programm für verschiedene nAChR-Subtypen etabliert hat. Dieses Programm ist ein rationelles Diagnoseverfahren zur Klärung dieser Fragen.

In Tab. 13 sind erste Testergebnisse aufgeführt. Der Vergleich der Liganden **86** und **17** zeigt, daß der Austausch des Acetylpharmakophors in Norferruginin **86** durch das bioisostere Pyridazin zu **17** zu einer ca. 12-fachen Affinitätssteigerung führt. Eine zu **17** vergleichbare Affinität zum $(\alpha_4)_2(\beta_2)_3$ -Subtyp zeigt auch das in 3-Position Pyridazin-substituierte Tropanoid **18**. Interessant ist zudem, daß sowohl Ligand **17** als auch **18** keine Affinität zum α_7 -Rezeptorsubtyp aufweist (inaktiv bedeutet $K_i > 100 \mu\text{M}$). Die Ergebnisse sind vergleichbar mit den bei den Pyridazin-substituierten Epibatidinvarianten **38** und **115** beobachteten, die am α_7 -Rezeptor ebenfalls deutlich geringer wirksam sind als am $(\alpha_4)_2(\beta_2)_3$ -Subtyp. Denkbar ist, daß diese hohen Selektivitäten ein Charakteristikum des Pyridazin-Pharmakophors darstellen. In diesem Zusammenhang ist auch der Vergleich der entsprechenden Affinitäten von (+)-Anatoxin-a (**5**) mit denen der Pyridazin-anellierten Variante **21** interessant. Letzterer Ligand ist am $(\alpha_4)_2(\beta_2)_3$ -Subtyp zwar 32mal weniger affin als **5**, erweist sich aber bzgl. des α_7 -Subtyps als inaktiv. Aus Stabilitätsgründen konnte die Affinität von Ligand **16**, das Pyridazinbioisostere von **5**, am α_7 -nAChR-Subtyp bisher nicht ermittelt werden.

Die in Tabelle 13 aufgeführten, vielversprechenden vorläufigen Ergebnisse der aus den Syntheseprojekten entstandenen neuen nAChR-Liganden waren für die DFG

Anlaß, sowohl die Synthesechemie als auch die in vitro-Pharmakologie großzügig zu fördern.

| Substanz | $R(\alpha 4)_2(\beta 2)_3$ [^3H]Epibatidin Rattenhirn K_i (nM) | $R\alpha 7$ [^{125}I] α -BTX Rattenhirn K_i (nM) |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
|  (-)-Cytisin 3 | 0.122 ± 0.01 | 261 ± 24 |
|  rac-Epibatidin 1 | 0.008 ± 0.0002 | 4 ± 0.5 |
|  72 | 30 ± 1.2 | nicht getestet |
|  85 | 120 ± 9 | nicht getestet |
|  18 Hydrogenmaleat | 10 ± 9 | inaktiv |
|  17 Base | 8 ± 0.7 | inaktiv |

| | | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|----------------|
|  <p>86</p> | 94 ± 7 | nicht getestet |
|  <p>21</p> | 35 ± 2 | inaktiv |
|  <p>16</p> | 19 ± 0.8 | nicht getestet |
|  <p>5</p> | 1.1 ± 0.1 | 90 ± 8 |

Tab. 13: Radioliganden-Bindungsaffinitäten neuer Pyridazin-Bioisosterer von (-)-Ferruginin, (-)-Norferruginin und (+)-Anatoxin-a an $(\alpha 4)_2(\beta 2)_3$ - und $\alpha 7$ -nAChRen im Vergleich mit (-)-Cytisin, rac-Epipatidin und (+)-Anatoxin-a (gemessen von Dr. D. Gündisch, Univ. Bonn)

Zusammenfassung

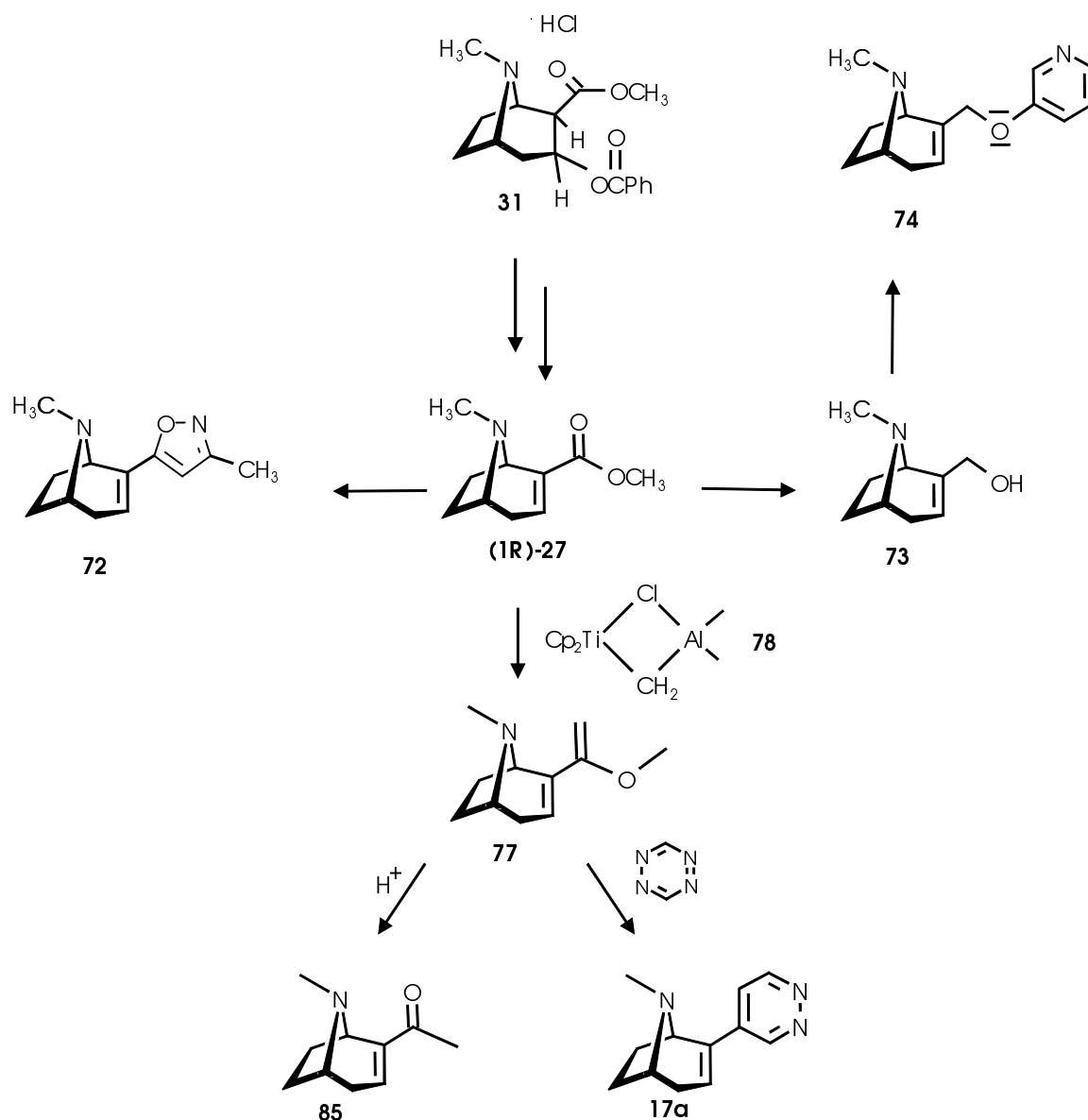
Auf der Suche nach neuen pharmazeutisch interessanten Leitstrukturen oder speziellen Wirkstoffen gilt das Prinzip der Bioisosterie als bevorzugtes rationelles, erfolgsversprechendes Konzept, da neuere Ansätze wie die kombinatorische Chemie die Wirkstoffentdeckung bisher noch auf ein stochastisches Ereignis reduzieren.

Ziel dieser Arbeit war die Entwicklung von Pyridazin-Bioisosteren verschiedener nAChR-Liganden natürlichen Ursprungs. Die auffällige Verwandtschaft zum 2-Chlorpyridin, das Bestandteil einiger hoch affiner nAChR-Liganden ist, führte zur Idee Pyridazin als Bioisoster einzuführen.

Da dreifachsubstituierte Pyridazine in orientierenden „in vitro Tests“ keine nAChR-Affinität gezeigt hatten, entschied man sich in Analogie zu wirksamen 5-(2-Chlor-Pyridyl)verbindungen für die Synthese von 4-Pyridazinyilverbindungen, mit den Azabicyclen von (\pm)-Epibatidin, (-)-Ferruginin und (+)-Anatoxin-a als Substituenten. Die Funktionalisierung in 4-Position des ansonsten unsubstituierten Pyridazins stellte bisher ein synthesesotechnisches Problem dar. Deswegen war auch über die Eigenschaften solcher Substanzen sehr wenig bekannt.

Die Synthesewege zu den Zielmolekülen mußten individuell angepaßt werden, da die Besonderheiten sowohl des Pyridazins bezüglich Basizität, Aromatizität und elektronischer Eigenheiten in der Diazinreihe, als auch die der unterschiedlichen Azabicyclen der Leitsubstanzen zu berücksichtigen waren.

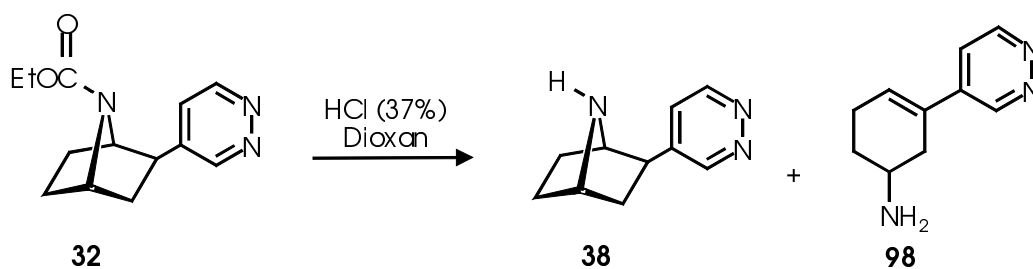
Die Pyridazin-Bioisostere des Epibatidins sind im Auftrag der Bayer AG synthetisiert worden. Dazu waren nur die Zielmoleküle vorgegeben, während Synthesepanung und strategische Aspekte wie z.B. Synthesestufenanzahl als auch die Durchführung im eigenen Ermessen lagen.



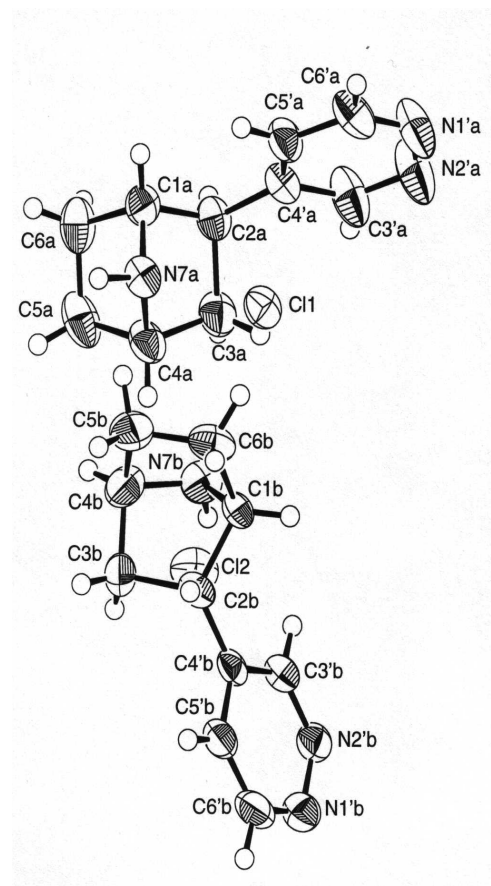
1. Als wichtige Ausgangsbasis zur Gewinnung des enantiomerenreinen Pyridazinbioisosteren **17a** von (-)-Ferruginin wurde zunächst die zweistufige Synthese des (1R)-Anhydroecgoninmethylesters (**27**) aus konfisziertem Cocainhydrochlorid optimiert. Damit stand dieser wichtige Synthesebaustein in guten Ausbeuten in g-Mengen zur Verfügung und ließ sich in verschiedene potentielle nAChR-Liganden umwandeln. Als besonders attraktiv erwies sich die erstmalige Anwendung der Synthesekombination: Tebbe-Reaktion/inverse [4+2]-Cycloaddition. Mit dieser eleganten neuen Methodik ließ sich das Pyridazin-Bioisostere des Ferruginins **17a** in nur zweistufiger Synthesefolge

gewinnen. Der Ester **27** ließ sich mit Tebbe-Reagenz in den Enolether **77** umwandeln. Nachfolgende inverse [4+2]-Cycloaddition liefert das Zielmolekül in brauchbaren Ausbeuten, ein Reaktionsprinzip, das erstmals eine zweistufige Umwandlung eines Esters in einen Pyridazinkern erlaubt. Die daneben realisierte neue asymmetrische Synthese des (-)-Ferruginin-Enantiomers **85** mit fast quantitativer Ausbeute ist das erste Beispiel, bei dem die Tatsache genutzt wird, daß ein Enolether wie in **77** ein Acetyl-Syntheseäquivalent darstellt. Dieses neue Syntheseprinzip eröffnet somit eine elegante Alternative zu aufwendigeren literaturbekannten Ester-Acetyl-Transformierungen. Neben diesen eigentlichen Zielmolekülen erlaubte die gute Zugänglichkeit vom Ester (1R)-**27** auch die Synthese von anderen potentiellen nAChR-Liganden wie der Isoxazolvariante **72** ($K_i(\alpha4\beta2) = 30 \text{ nM}$) oder des 3-Pyridylethers **74**, der keine Affinität zum $\alpha4\beta2$ -Subtyp aufwies.

2. Intensive experimentelle Anstrengungen von D. Che hatten die Vorstufe **32** für das Epibatidin-Bioisostere **38** zugänglich gemacht, das aber bei Entschützungs-experimenten stets das wirkungslose Aminocyclohexen **98** lieferte. Überlegungen zum Mechanismus führten zur Anwendung von Reaktionsbedingungen, welche die Gewinnung von **38** erlaubten.

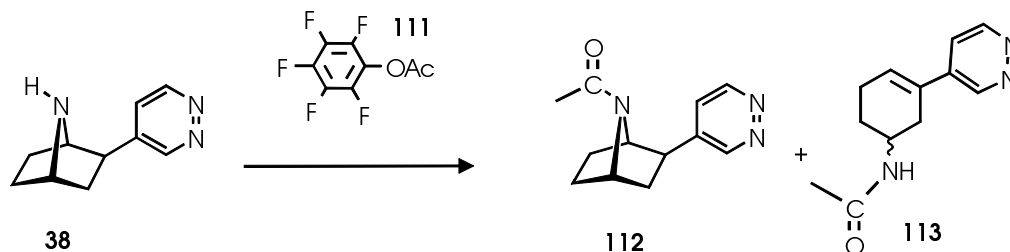


Die Synthese des Pyridazin-Bioisosteren des Epibatidins **38** aus **32** gelang ausschließlich durch Entschützen der Carbamatfunktion mit 37proz. Salzsäure-Dioxan bei Siedetemperatur; alle anderen Verfahren führten entweder zur Zersetzung oder nur zu **98**. Von der so erstmals zugänglichen Base **38** gelang die Gewinnung von Einkristallen. Die damit ermöglichte Kristallstrukturanalyse von **38** ist von besonderer Bedeutung, da sie weltweit die erste Kristallstruktur eines 7-Azabicyclo[2.2.1]-heptans mit ungeschütztem Stickstoff ist. Für die Optimierung physikalischer Parameter von Pharmakophormodellen für „molecular-modeling“-Studien liegen damit für dieses Grundgerüst erstmalig verlässliche Daten vor.

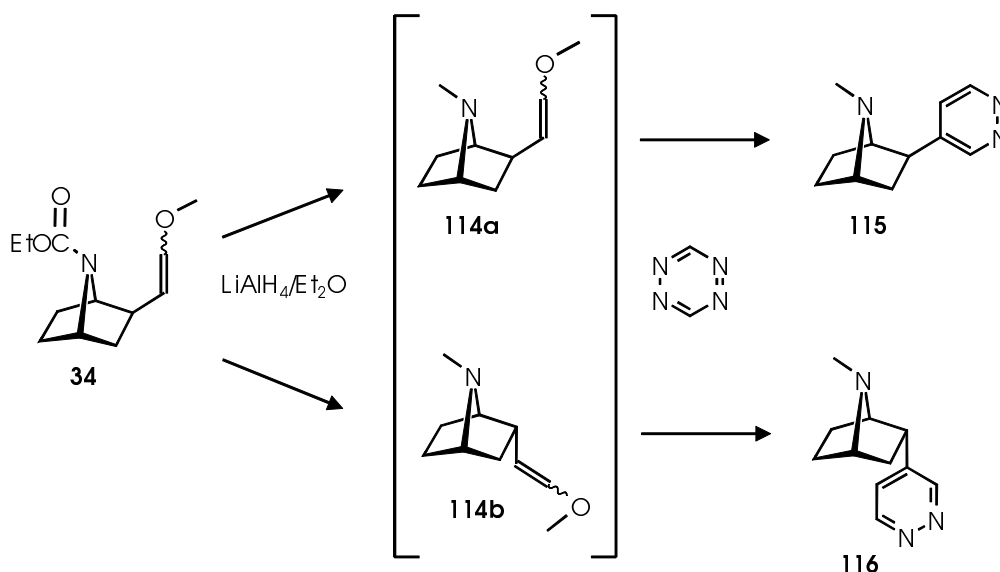


Die pharmakologische Untersuchung ergab, daß **38** ein hochaffiner nAChR-Agonist ist, der weit höhere Selektivitäten zugunsten des erwünschten $\alpha 4\beta 2$ -nAChR-Subtyps aufweist als die toxische Leitsubstanz Epibatidin.

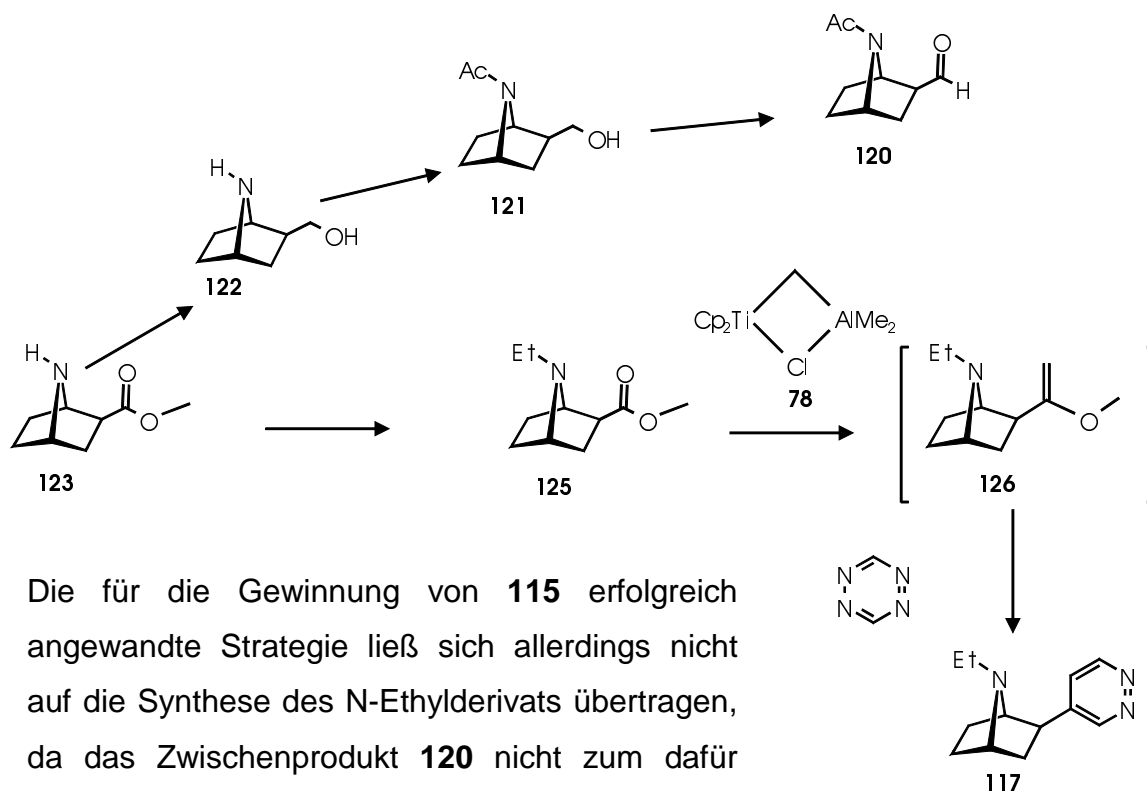
3. Die zu Struktur/Aktivitätsstudien notwendigen Synthesen von N-substituierten Varianten von **38** wie der N-Acetylverbindung **112**, der N-Methyl- bzw. N-Ethylverbindung **115** bzw. **117** erwiesen sich als nicht trivial.



Bei der Synthese zum N-Acetylderivat **112** führten Standardtechniken zu komplexen Produktgemischen, erst der Einsatz des für selektive Acetylierungen geeigneten Reagenzes **111** führte zum Erfolg, allerdings mit dem Cyclohexenderivat **113** als abtrennbarem Nebenprodukt.

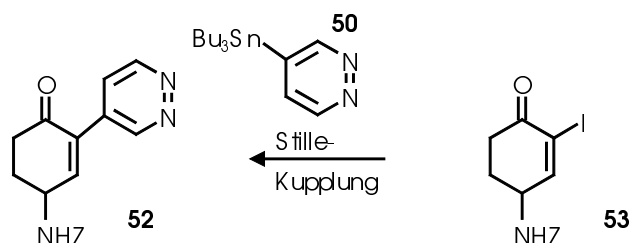


Überraschenderweise erwiesen sich alle literaturbekannten Verfahren zur Methylierung eines sekundären Amins wie **38** als ungeeignet, so daß eine neue Synthesefolge entwickelt werden mußte. Der entscheidende Schritt ist dabei die erfolgreiche Reduktion des geschützten Enolethers **34** zum Enolether **114a** (Nebenprodukt **114b**), der mit Tetrazin in einer inversen Diels-Alder-Reaktion zum N-Methylderivat **115** reagierte. **115** ist ein hochaffiner, neuer Ligand mit zu **38** vergleichbarem nAChR-Affinitätsmuster.

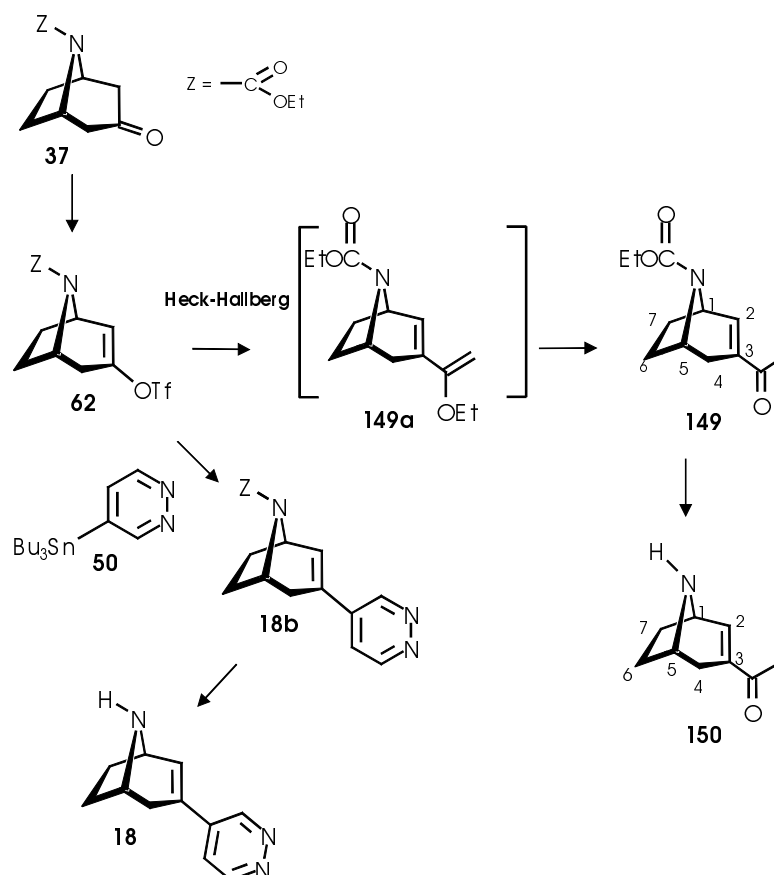


Die für die Gewinnung von **115** erfolgreich angewandte Strategie ließ sich allerdings nicht auf die Synthese des N-Ethylderivats übertragen, da das Zwischenprodukt **120** nicht zum dafür notwendigen Enolether reagierte. Deswegen konnte mit dem Ester **123** als Edukt die neu entwickelte Synthesestrategie zur Umwandlung einer Esterfunktion in einen Pyridazinsubstituenten ihre erste Bewährungsprobe bestehen. Nach Alkylierung von **123** zur N-ethylierten Species **125** führt die konsequente Anwendung Tebbe-Reaktion/inverse [4+2]-Cycloaddition mit 1,2,4,5-Tetrazin in brauchbaren Ausbeuten zur Zielverbindung **117**.

4. Als herausragende Schlüsselreaktion zur Gewinnung von Pyridazin-Bioisosteren natürlicher nAChR-Liganden erwies sich erstmals die Stille-Kupplung von Azabicycloalkentriphenylaten mit dem in unserem Arbeitskreis gut zugänglichen 4-Tributylstannylpyridazin **50**.

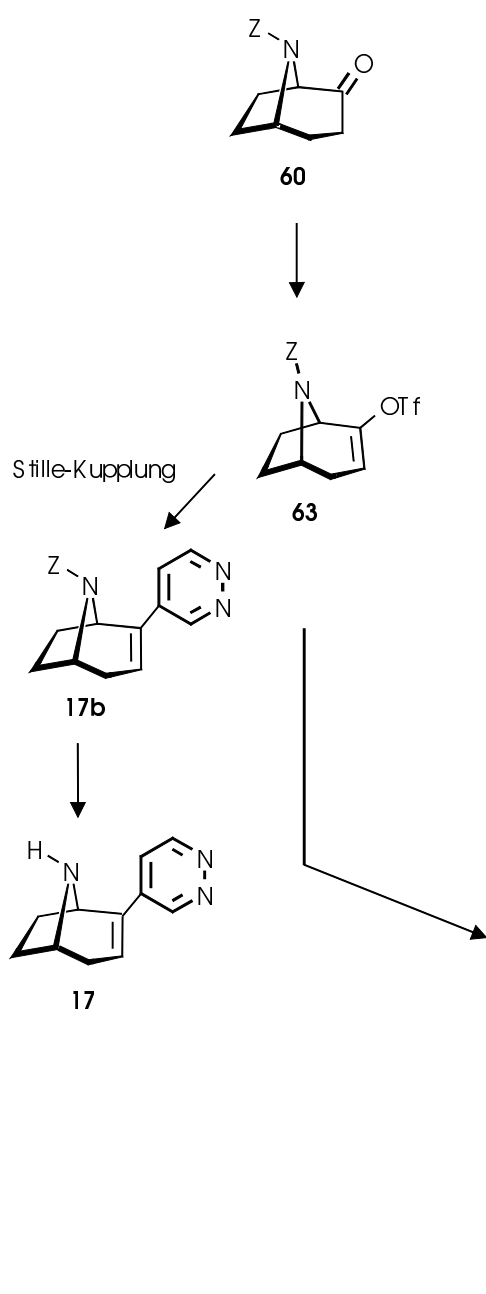


Nach erfolgreichen Vorversuchen mit dem α-Iodcyclohexenon **53**, der sich in eine attraktive Synthesevorstufe für das Epibatidinbioisoster **38** umwandeln ließ, konnte diese bisher unbekannte Methodik in einem aufwendigen Optimierungsverfahren etabliert werden.



Zunächst diene käufliches Carbamat-geschütztes 3-Tropanon **37** als Edukt, das mit Comins Reagenz in das reaktive Vinyltriflat **62** umwandelbar ist. Pd-katalysierte Stille-Kupplung mit dem Organostannan **50** unter Zusatz von Triphenylarsan, CuI und LiCl führten in 88% Ausbeute zum Kupplungsprodukt **18b**. Nach üblicher Carbamatentschüttung gewinnt man den neuen nAChR-Liganden **18** mit $\alpha 4\beta 2$ -Subtypselektivität.

5. Das Vinyltriflat **62** war zudem Anlaß zur Etablierung einer neuen attraktiven Synthesemethodik für α, β -ungesättigte Acetylverbindungen wie die Natur sie in Alkaloiden des Typs (+)-Ferruginin oder (+)-Anatoxin-a vorgibt.



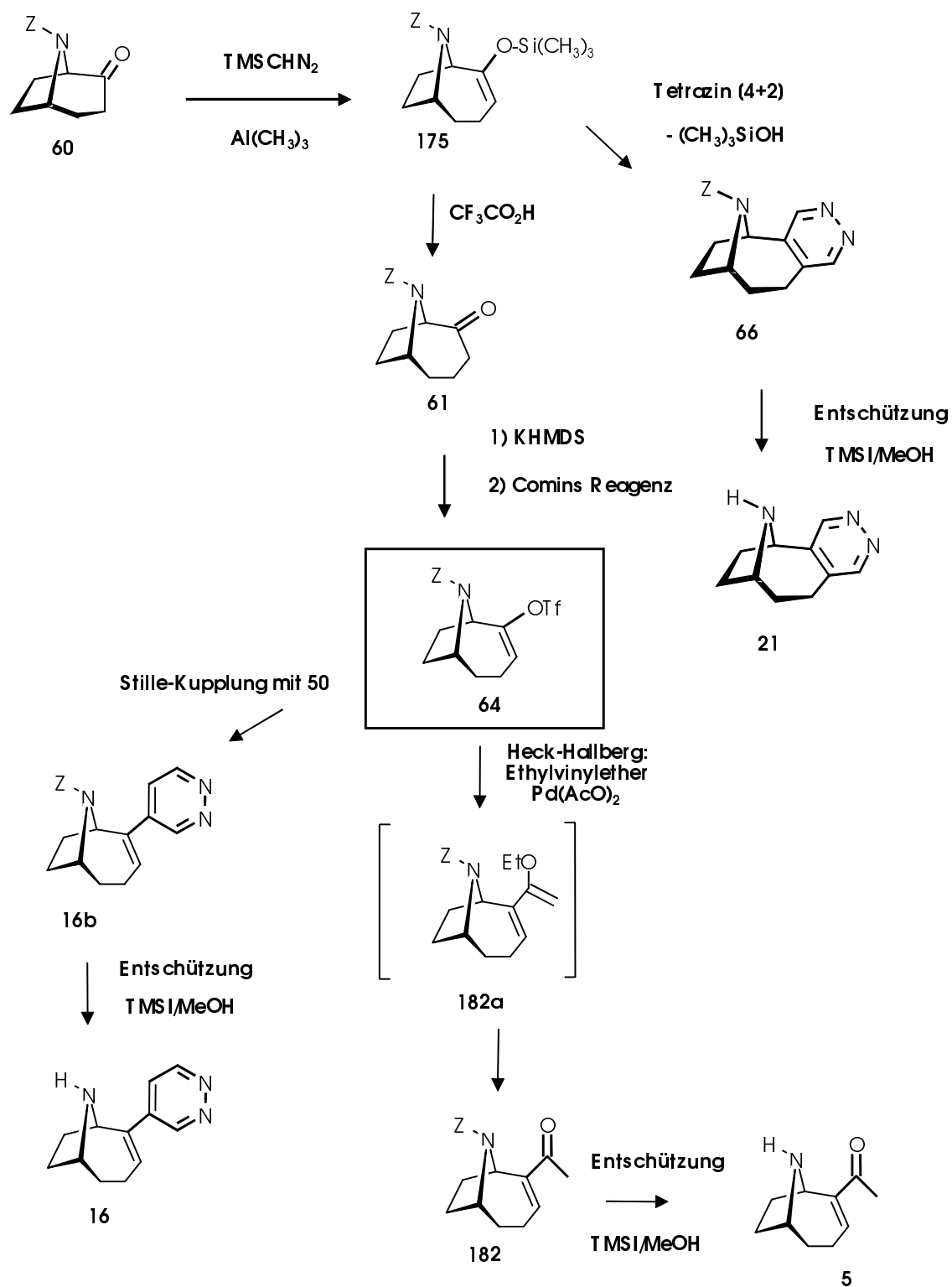
Dazu wurde das Vinyltriflat **62** unter Heck-Hallberg-Bedingungen in den Dienolether **149a** umgewandelt, der nach sauer katalysierter Hydrolyse und Entschüttung das α, β -ungesättigte Keton **150** liefert. Die Anwendungsbreite und Flexibilität beider Synthesestrategien ließ sich an der erfolgreichen Gewinnung der beiden enantiomerenreinen Ferrugininvarianten **17** und **86** eindrucksvoll belegen. Das Carbamat-geschützte (+)-Tropanon **60** läßt sich glatt in das Triflat **63** umwandeln, Schlüsselverbindung für die Stille-Kupplung mit 4-Tributylstannylpyridazin zu **17b** oder zur Pd-katalysierten Heck-Hallberg-Reaktion mit Ethylvinylether. Entsprechende Aufarbeitung führt in beiden Fällen mit brauchbaren Ausbeuten zu den Zielverbindungen **17** bzw. **86**.

Die vorgestellte asymmetrische Totalsynthese für (-)-Norferruginin **86** stellt eine beachtliche Alternative zu literaturbekannten Synthesen dar, weil die Gesamtausbeute nach 6 Stufen ausgehend von Cocainhydrochlorid mit 44 % attraktiv hoch ist.

- Die geschilderten neu erarbeiteten, effizienten Synthesestrategien sollten auch Möglichkeiten zur Gewinnung enantiomerenreiner neuer Anatoxin-a-Varianten eröffnen, wenn brauchbare Mengen des Homologen von 2-Tropanon zugänglich wären. Eine einstufige Transformation des 2-Tropanons **60** in das nächst höhere Homologe **61** gelingt in der Tat mit Trimethylsilyldiazomethan/Trimethylaluminium in hohen Ausbeuten ohne Entstehung von Nebenprodukten. Primäres Reaktionsprodukt ist der Silylenolether **175**, der mit wässriger Trifluoressigsäure quantitativ zum enantiomerenreinem Keton **61** hydrolysiert. Damit waren Tore geöffnet zur Gewinnung von enantiomerenreinem (+)-Anatoxin-a in g-Mengen und zur Synthese von zwei interessanten Anatoxin-a-Varianten, den Pyridazinbioisosteren **21** von PHT und das in 2-Stellung Pyridazin-substituierte 9-Azabicyclo[4.2.1]non-3-en **16**. Der Silylenolether **175** reagiert als elektronenreiches Dienophil glatt mit Tetrazin als Dien in einer invers gesteuerten [4+2]-Cycloaddition. Nach N₂- und (CH₃)₃SiOH-Eliminierung entsteht der Carbamat-geschützte Tricyclus **66**, der nach Entfernung der Schutzgruppe in das Pyridazin-anellierte PHT-Analogon **21** umwandelbar ist, ein neuer Hybrid aus Anatoxin-a und Nornikotin mit auffälliger $\alpha 4\beta 2$ -Subtyppräferenz.

Das aus dem Keton **61** leicht generierbare Vinyltriflat **64** ist Schlüsselsubstanz für zwei Syntheserouten. Die erste führt unter Ausnutzung des an Ferrugininvarianten erarbeiteten „know-hows“ zum Pyridazin-substituierten Anatoxin-a-Bioisosteren **16**, die andere zu einer neuen attraktiven Anatoxin-a-Synthese, die besondere Beachtung verdient.

Dieses äußerst wertvolle Alkaloid aus der Süßwasseralge *Anabaena flos aquae* (Lyngb.) de Bréb., auch als „very fast death factor“ bekannt, wurde zwar mehrfach synthetisiert, allerdings ermöglichte keine dieser Syntheserouten einen so rationellen Zugang, dessen Einzelschritte noch einmal zusammenfassend skizziert werden



Ausgehend von enantiomerenreinem (+)-Tropanon **60**, leicht aus konfisziertem Cocainhydrochlorid zu gewinnen, erfolgt Ringexpansion mit sich anschließender Hydrolyse zum Carbamat-geschützten 9-azabicyclo[4.2.1]nonanon **61**. Nach Transformierung zum Vinyltriflat **64** erfolgt Heck-Reaktion unter Hallberg-Bedingungen mit Ethylvinylether und anschließender Hydrolyse zur α,β -ungesättigten Acetylverbindung **182**. Nach Entschützung erhält man das natürliche Alkaloid **5**, die Gesamtausbeute über vier Stufen ausgehend von **60** beträgt beachtliche 54 %.

Ausblick

Die erfolgreichen Pionierarbeiten bezüglich der modifizierten Stille-Kupplung, die zu neuen selektiven nAChR-Liganden mit $\alpha 4\beta 2$ -Subtyp Präferenz führten, veranlaßten die DFG dazu weiterführende Forschungsarbeiten bezüglich alternativer Bioisostere sowie die pharmakologischen Studien in einem neuen Projekt finanziell zu ermöglichen.

Die hier vorgestellten neuen Synthesestrategien und –techniken sollten es ermöglichen das Prinzip der Bioisosterie auf andere Diazine wie das Pyrazin oder Pyrimidin auszudehnen.

Die Synthesekombination Tebbe-Reaktion/inverse [4+2]-Cycloaddition kann bei einer großen Vielfalt von Aminosäureestern eingesetzt werden, man gewinnt somit eine beachtliche Bandbreite neuer potentieller AChR-Liganden, ohne risikoreiche Schutzfunktionen am Aminstickstoff einsetzen zu müssen.

Weiterhin sollte die Kombination der hier erstmals beschriebenen Vinyltriflate mit zahlreichen anderen Reaktionspartnern neue Möglichkeiten zur Kupplung eröffnen, die nicht auf die Stille- oder Heckreaktion beschränkt sind.

2. Praktischer Teil

Allgemeine Bemerkungen

Es wurden handelsübliche **Lösungsmittel**, in der Regel ohne weitere Reinigung, verwendet. Die Reinigung und Trocknung der Lösungsmittel erfolgte nach den gängigen Standardmethoden der Literatur .

Tetrahydrofuran wurde über Natrium vorgetrocknet und vor Gebrauch direkt unter Argon über Natrium-Kalium Legierung abdestilliert.

Ethanol wurde über Natriumsulfat vorgetrocknet, anschließend mit Natrium 3 h refluxiert und nach dem Destillieren über Molsieb (0.3 nm) aufbewahrt.

Methanol wurde mit Magnesiumspänen unter Rückfluß erhitzt und nach dem Destillieren über Molsieb (0.3 nm) aufbewahrt.

Benzol, **Toluol** und **Dimethoxyethan (DME)** wurden mit Natrium refluxiert und destilliert.

Dichlormethan und **Chloroform** wurden 3 h über Natriumcarbonat refluxiert und destilliert.

Diethylether wurde mit Natrium refluxiert und vor Gebrauch direkt unter Argon abdestilliert.

Die für die Chromatographie benutzten **Lösungsmittel** wurden jeweils vor Gebrauch am Rotationsverdampfer abdestilliert.

Molsieb wurde vor Gebrauch i. Vak. (ca. 0.2 mm Hg) mit der entleuchteten Bunsenbrennerflamme ausgeheizt aktiviert.

Reaktionen, an denen hydrolyse- und oxidationsempfindliche Verbindungen beteiligt waren, wurden unter Argon-Atmosphäre in ausgeheizten Glasgeräten ausgeführt. Die Reaktionslösungen wurden in mit Argon gefluteten Einmalspritzen über Transfernadeln in die mit Septa verschlossenen Reaktionsgefäße eingebracht.

Die **Ausbeuteangaben** beziehen sich auf die umkristallisierte bzw. säulenchromatographisch gereinigte Substanz.

Zur **Dünnschichtchromatographie** dienten Kieselgel-60-F254-Mikrokarten der Firma Riedel-de-Häen.

Für die einfache **säulenchromatographische** Aufarbeitung wurde Kieselgel 60, Korngröße 0.063-0.100 nm der Firma Merck, für die „**Flash-Säulenchromatographie**“ Kieselgel 40, Korngröße 40 – 60 nm der Firma Merck verwendet.

Die **Schmelzpunkte** wurden mit einem Linström-Gerät oder einem Leitz-Heiztischmikroskop HM-LUX der Firma Leitz bestimmt. Die so ermittelten Werte wurden nicht korrigiert.

Die Messung **der optischen Drehung** erfolgte in einer Quarzküvette ($l = 10 \text{ cm}$) mit einem Polarimeter der Firma Jasco, Mod. Dip-370 bei 20 °C bei $\lambda = 589 \text{ nm}$ (Natrium D-Linie). $[c] = \text{g/100ml}$.

Massenspektrometrische Bestimmungen wurden mit einem doppelfokussierenden Sektorfeld-Massenspektrometer vom Typ VG 7070 H der Firma Vacuum Generators vorgenommen. Die Datenaquisition erfolgte mit dem Datensystem „Vector 1“ der Firma Teknivent Corp.

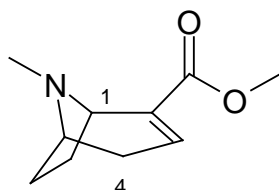
Infrarotspektren wurden mit dem FT-IR-Gerät 510-P der Firma Nicolet aufgenommen. Die Bandenlagen wurden in cm^{-1} angegeben.

NMR-Spektren wurden mit dem Spektrometer Jeol JNM-GX-400 (399.79 MHz, ^1H bzw. 100.54 MHz, ^{13}C) sowie Jeol Lambda 500 (500.00MHz, ^1H bzw. 125.65 MHz, ^{13}C) aufgenommen. Die Verschiebungswerte gegenüber TMS beziehen sich auf die δ -Skala. Die Spektren wurden auf TMS oder das Signal des deuterierten Lösungsmittels kalibriert.

Für die Signalmuster werden folgende Abkürzungen verwendet: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quadruplett, m = Multiplett, bs = verbreitertes Signal, ps = pseudo-, dd = Doppeldublett, dt = Dublett von Triplett usw..

Die **Spektrenbearbeitung** erfolgte mit dem Programm Nuts Version 4.68 und 4.98 der Firma Acorn NMR.

Die **Elementaranalysen** wurden mit einem CH-Analyzer nach Dr. Salzer der Firma Labormatic/Wösthoff und einem CHN-Autoanalyzer 185 der Firma Hewlett-Packard (nur für N-Analysen) ausgeführt.

(1R)-8-Methyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-en-2-carbonsäuremethylester 27

3.4 g (10 mmol) konfisziertes (-)-Cocainhydrochlorid in 28 ml 37proz. wäßriger HCl-Lösung werden 24 h bei Siedetemp. erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemp. wird mit dreimal 40 ml Diethylether extrahiert und die wässrige Phase im Vakuum konzentriert. Den Rückstand wäscht man mit 10 mL wasserfreiem Aceton sowie 20 mL wasserfreiem Butanon und trocknet 24 h bei 100 °C im Vakuum; Ausb. 1.8 - 2.0 g (89 - 98 %, abhängig von der Eduktqualität) farbloses (-)-(1R)-8-Methyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-en-2-carbonsäurehydrochlorid mit Schmp. 238 - 244 °C (Lit. 94: 240 - 244 °C). Das Rohprodukt wird ohne weiteren Reinigungsschritt in 30 mL wasserfreiem Methanol gelöst und innerhalb 3 min bei Raumtemp. mit 1.02 ml (1.67 g, 14.0 mmol) Thionylchlorid versetzt. Die resultierende Reaktionslösung rührt man unter einer Argonatmosphäre 4 h bei 60 °C, kühlt auf Raumtemp., konzentriert und trocknet 24 h bei 30 °C im Vakuum. Nach vorsichtiger Zugabe von 10 mL (20 mmol) 2.0M NH₃ in Methanol (Fa. Aldrich) wird ein weiteres Mal konzentriert und der hellbraune Rückstand säulenchromatographisch an Aluminiumoxid (neutral, Akt. I, 15 x 2.5 cm, Dichlormethan : Methanol : 2N NH₃ in Methanol = 97 : 2 : 1) gereinigt; Ausb. 1.6 - 1.7 g (90 - 94 %, ausgehend von (-)-Cocainhydrochlorid) farbloses Öl **27** mit R_f = 0.17 (Dichlormethan : Methanol : konz. Ammoniaklösung = 95 : 7 : 0.1).

UV (MeOH) $\lambda_{\max}(\lg \epsilon)$ = 219 nm (3.94)

spez. Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = -42.0° (c = 1.2, abs. Methanol, (Lit. 33: -41.7° (c = 1.5, abs. Methanol)).

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz):

δ = 1.48 - 1.53 (m, 1H, 6 α -H), 1.79 - 1.88 (m, 2H, 4 α -H, 7 α -H), 2.13 - 2.22 (m, 2H, 6 β -H, 7 β -H), 2.35 (s, 3H,

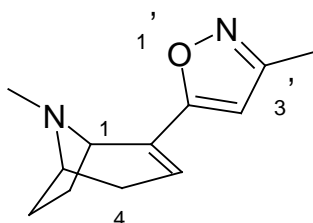
NCH_3), 2.63 (bd, $^2J = 19.9$ Hz, 1H, $4\beta\text{-H}$), 3.27 - 3.33 (m, 1H, 5-H), 3.68 (s, 3H, OCH_3), 3.82 (d, $^3J = 5.2$ Hz 1H, 1-H), 6.78 (t, $^3J = 3.1$ Hz, 1H, 3-H),

^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz):

δ = 29.66 (t, C-6), 31.18 (t, C-7), 34.08 (t, C-4), 35.94 (q, NCH_3), 51.58 (q, OCH_3), 57.09 (d, C-5), 58.58 (d, C-1), 133.39 (s, C-2), 135.58 (d, C-3), 165.98 (s, C=O).

Die NMR-Daten stimmen mit Literaturdaten³³ überein.

(1R)-8-Methyl-2-(3'-methylisoxazol-5'-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-en Hydrogenoxalat **72**



3.2 mL (5.2 mmol) 1.6M n-Butyllithiumlösung in n-Hexan (Fa. Merck) werden zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung von 196 mg (2.60 mmol) Acetonoxim (**71**) in 8 mL wasserfreiem THF getropft. Nach einstündigem Rühren bei 10 °C werden bei dieser Temperatur 362 mg (2.00 mmol) (1R)-8-Methyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-en-2-carbonsäuremethylester (**27**) in 7 mL wasserfreiem THF zugefügt. Innerhalb 24 h erwärmt man auf Raumtemp., gibt die Reaktionslösung anschließend in 10 mL THF : 40proz. Schwefelsäure = 2 : 1 und rührt 1 h bei Siedetemp. Bei Raumtemp. werden 5 mL ges. K_2CO_3 -Lösung zugetropft und die Lösung (pH = 11-12) wird mit 3mal 10 mL Dichlormethan extrahiert. Die kombinierte organische Phase trocknet man mit Na_2SO_4 und destilliert das Lösungsmittel ab. Der ölige Rückstand wird mittels „Flash“-Säulenchromatographie an Kieselgel (20 x 1.5 cm, Dichlormethan : Methanol : konz. Ammoniaklösung = 95 : 15 : 0.1) gereinigt; Ausb. 286 mg (70 %) farbloses Öl **72** mit $R_f = 0.23$. Die Base wird in 10 mL wasserfreiem Aceton gelöst

und bei 60 °C mit 133 mg (1.40 mmol) Oxalsäuremonohydrat in 10 mL wasserfreiem Aceton versetzt. Die resultierende Lösung rührt man unter einer Argonatmosphäre 15 min bei Siedetemp., kühlt langsam auf 4 °C und filtriert die farblosen Kristalle (Schmp. 146-148 °C) ab. Nach Einengen der Mutterlauge auf 3 mL und langsamen Abkühlen erhält man weitere farblose Kristalle mit Schmp. 148°C. Das Hydrogenoxalat in Form farbloser Kristalle erhält man als Sesquihydrat (Ausb. 128 mg (28 %)).

UV (MeOH) $\lambda_{\max}(\lg \epsilon) = 276 \text{ nm} (3.51)$.

spez. Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -55.8^\circ (c = 0.1, \text{abs. Methanol})$.

IR (KBr): $\nu (\text{cm}^{-1}) = 3410 (\text{bs}), 2959 (\text{s}), 1705 (\text{s}), 1594 (\text{m}), 1423 (\text{s}), 1360 (\text{w}), 1220 (\text{w}), 1110 (\text{m}), 1010 (\text{w}), 910 (\text{m}), 780 (\text{m})$.

^1H NMR (CD_3OD , 500 MHz):

$\delta = 1.93 - 2.04 (\text{m}, 1\text{H}, 6\alpha\text{-H}), 2.17\text{-}2.28 (\text{m}, 1\text{H}, 7\alpha\text{-H}), 2.27 (\text{s}, 3\text{H}, \text{CH}_3), 2.45\text{-}2.57 (\text{m}, 2\text{H}, 6\beta\text{-H}, 7\beta\text{-H}), 2.48 (\text{dd}, {}^2J = 19.9 \text{ Hz}, {}^3J = 4.5 \text{ Hz}, 1\text{H}, 4\alpha\text{-H}), 2.86 (\text{d}, {}^2J = 19.9 \text{ Hz}, 1\text{H}, 4\beta\text{-H}), 2.89 (\text{s}, 3\text{H}, \text{NCH}_3), 4.04 (\text{bs}, 1\text{H}, 5\text{-H}), 4.54 (\text{d}, {}^3J = 5.2 \text{ Hz}, 1\text{H}, 1\text{-H}), 6.41 (\text{s}, 1\text{H}, 4'\text{-H}), 6.51 (\text{bs}, 1\text{H}, 3\text{-H})$.

^{13}C NMR (CD_3OD , 125 MHz):

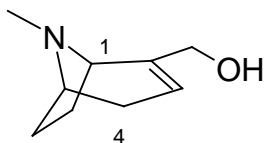
$\delta = 9.16 (\text{q}, \underline{\text{C}}\text{H}_3), 29.62, 30.71, 31.65 (\text{t}, \text{C-4}, \text{C-7}, \text{C-6}), 36.72 (\text{q}, \text{N}\underline{\text{C}}\text{H}_3), 58.64 (\text{d}, \text{C-5}), 61.69 (\text{d}, \text{C-1}), 100.26 (\text{d}, \text{C-4}'), 123.91 (\text{d}, \text{C-3}), 130.13 (\text{s}, \text{C-2}), 159.98 (\text{s}, \text{C-3}'), 164.95 (\text{s}, \text{C-5}'), 165.6 (\text{s}, \text{C=O}, \text{Oxalsäure})$.

MS (70 eV): $m/z (\%)$: 205 (7, $\text{M}^+ + 1$), 204 (55, M^+), 181 (7), 175 (60), 152 (20), 134 (5), 120 (15), 106 (4), 93 (16, $\text{C}_6\text{H}_7\text{N}^+$), 82 (55, $\text{C}_5\text{H}_8\text{N}^+$), 72 (16), 59 (42), 42 (100).

MS-HR (M^+): ($C_{12}H_{16}N_2O$)
ber.: 204.1262
gem.: 204.1266.

Elementaranalyse: $C_{14}H_{18}N_2O_5 \cdot 1.5H_2O$ (321.24)
ber.: C 52.34 H 6.54 N 8.72
gef.: C 52.39 H 6.43 N 8.72

(1R)-8-Methyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-en-2-yl-methanol **73**



16 mL (16 mmol) 1M Diisobutylaluminiumhydridlösung in n-Hexan (Fa. Merck) werden zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung von 362 mg (2.00 mmol) (1R)-8-Methyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-en-2-carbonsäuremethylester (**27**) in 30 mL wasserfreiem Toluol getropft. Nach zwölfstündigem Rühren bei 10 °C fügt man bei dieser Temperatur 5 mL Ethylacetat zu und erwärmt innerhalb 4 h auf Raumtemp. Nach tropfenweiser Zugabe von 40 mL ges. Kaliumnatriumtartratlösung zur Reaktionslösung wird die Suspension mit 3mal 50 mL Diethylether extrahiert. Die kombinierte organische Phase trocknet man mit Na₂SO₄ und destilliert das Lösungsmittel ab. Der ölige Rückstand wird mittels „Flash“-Säulenchromatographie an Kieselgel (20 x 1.5 cm, Dichlormethan : Methanol : konz. Ammoniaklösung = 95 : 7 : 0.1) gereinigt; Ausb. 288 mg (94 %) farbloses Öl **73** mit R_f = 0.14.

spez. Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -35.8^\circ$ (c = 0.1, abs. Methanol).

IR (Film): ν (cm⁻¹) = 3391 (bs), 3064 (m), 2932 (s), 2860 (m), 2795 (m), 1655 (m), 1448 (s), 1276 (s), 1231 (w), 1099 (m), 1057 (s), 1023 (m), 935 (m), 786 (m).

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz):

δ = 1.48 - 1.53 (m, 1H, 6 α -H), 1.65 (bd, ²J = 18.0 Hz, 1H, 4 α -H), 1.75 - 1.85 (m, 1H, 7 α -H), 2.03 - 2.22 (m, 2H, 6 β -H, 7 β -H), 2.29 (s, 3H, NCH₃), 2.47 (bd, ²J = 18.0 Hz, 1H, 4 β -H), 3.17 (bs, 1H, 5-H), 3.20 (d, ³J = 5.0 Hz, 1H, 1-H), 3.92 (s, 2H, CH₂O), 5.38 (s, 1H, 3-H),

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz):

δ = 29.38 (t, C-6), 31.98 (t, C-7), 33.23 (t, C-4), 36.98 (q, NCH₃), 57.95 (t, OCH₂), 59.96 (d, C-5), 64.67 (d, C-1), 117.45 (d, C-3), 141.80 (s, C-2).

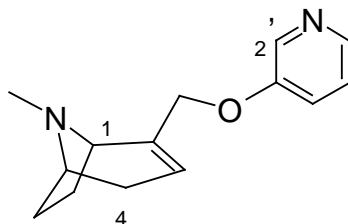
MS (70 eV): m/z (%): 154 (17, M⁺ + 1), 153 (20, M⁺), 136 (20), 124 (45, M⁺ - HCO⁺), 114 (5), 110 (10), 96 (30, C₆H₁₀N⁺), 82 (65, C₅H₈N⁺), 72 (36), 59 (100), 42 (25).

MS-HR (M⁺): (C₉H₁₅NO)

ber.: 153.1154

gem.: 153.1136.

(1R)-8-Methyl-2-(pyridin-3'-yl-oxymethyl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-en
Dihydrogendioxalat **74**



0.51 mL (3.3 mmol) DEAD werden zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung von 0.85 g (3.3 mmol) Triphenylphosphan in 20 mL wasserfreiem THF getropft. Nach einstündigem Rühren bei Raumtemp. gibt man bei dieser Temperatur 306 mg (2.00 mmol) (1R)-8-Methyl-2-(hydroxymethyl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-en (**73**) und 0.31 g (3.3 mmol) 3-Hydroxypyridin zu und rührt 24 h bei Raumtemp. Nach Konzentration im Vakuum wird der Rückstand in 50 mL Diethylether aufgenommen und mit zweimal 10 mL 2N wäßriger HCl-Lösung extrahiert. Der pH-Wert der vereinigten wäßrigen Phase wird mit ges. K₂CO₃-Lösung auf pH = 11-12 eingestellt und die Lösung mit 3mal 20 mL Dichlormethan extrahiert. Die kombinierte organische Phase trocknet man mit Na₂SO₄ und destilliert das Lösungsmittel ab. Der ölige Rückstand wird mittels „Flash“-Säulenchromatographie an Kieselgel (20 x 1.5 cm, Dichlormethan : Methanol : konz. Ammoniaklösung = 95 : 15 : 0.1) gereinigt; Ausb. 295 mg (64 %) farbloses Öl **74** mit R_f = 0.18. Die Base wird in 10 mL wasserfreiem Aceton gelöst und bei 60 °C mit 124 mg (1.30 mmol) Oxalsäuremonohydrat in 10 mL wasserfreiem Aceton versetzt. Die resultierende Lösung rührt man unter einer Argonatmosphäre 15 min bei Siedetemp., kühlt langsam auf 4 °C, filtriert die farblosen Kristalle ab und konzentriert stufenweise die Mutterlauge auf 3 mL; dabei beachtet man, daß sich die Abkühlungsphasen über mindestens 24 h erstrecken. Der jeweils anfallende kristalline farblose Feststoff wird bis auf wenige Kristallisationskeime sorgfältig von der Mutterlauge separiert und einmal mit dieser gewaschen. Die kombinierte Festphase (Ausb. 450 mg; 55 %) kristallisiert man aus Aceton : Methanol = 99 : 1 um; Ausb. 353 mg; 43 % **74**, farblose Nadeln mit Schmp. 147 °C.

spez. Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -35.2^\circ$ (c = 0.1, abs. Methanol).

IR (KBr): ν (cm^{-1}) = 3409 (bs), 2956 (s), 1702 (s), 1640 (m), 1594 (m), 1423 (w), 1360 (w), 1290 (w), 1080 (m), 933 (m), 850 (m), 725 (m).

^1H NMR (CD_3OD , 500 MHz): 2 Konformationsdiastereomere,
Verhältnis A : B = 18 : 11

δ = 1.93 - 2.04 (m, 1H, 6 α -H), 2.27 - 2.52 (m, 4H, 7 α -H, 6 β -H, 7 β -H, 4 α -H), 2.82 (d, 2J = 18.8 Hz, 0.65H, 4 β -Ha), 2.87 (s, 3H, NCH_3), 2.95 (d, 2J = 18.8 Hz, 0.35H, 4 β -H), 3.98 (bs, 0.35H, 5-H), 4.01 (bs, 0.65H, 5-Ha), 4.18 (d, 3J = 4.1 Hz, 0.65H, 1-Ha), 4.20 (bs, 0.35H, 1-H), 4.69 (bs, 2H, CH_2O), 5.93 (bs, 0.65 H, 3-Ha), 6.06 (bs, 0.35H, 3-H), 7.51 - 7.56 (m, 1H, 5'-H), 7.65 - 7.68 (m, 1H, 6'-H), 8.24 (d, 3J = 4.1 Hz, 1H, 4'-H), 8.37 (s, 1H, 2'-H),

^{13}C NMR (CD_3OD , 125 MHz): 2 Konformationsdiastereomere A : B

Konformer A:

δ = 25.97 (t, C-6a), 30.37 (t, C-7a), 34.78 (t, C-4a), 38.05 (q, NCH_3), 58.71 (d, C-5a), 62.62 (d, C-1a), 69.17 (t, CH_2O), 123.37 (d, C-3a), 124.27, 125.24 (d, C-5'a, C-4'a), 135.80 (s, C-2a), 139.98, 143.00 (d, C-2'a, C-6'a), 155.57 (s, C-3'), 163.3 (s, C=O, Oxalsäure).

Konformer B:

δ = 28.17 (t, C-6), 28.89 (t, C-4), 31.67 (q, NCH_3), 32.57 (t, C-7), 60.88 (d, C-5), 62.38 (d, C-1), 68.97 (t, CH_2O), 122.58 (d, C-3), 124.29, 125.26 (d, C-5', C-4'), 135.69 (s, C-2), 139.98, 143.00 (d, C-2', C-6'), 155.67 (s, C-3'), 163.3 (s, C=O, Oxalsäure).

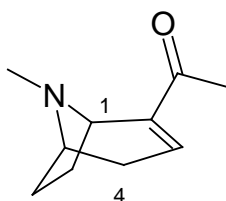
MS (70 eV): m/z (%): 231 (1, $\text{M}^+ + 1$), 230 (8, M^+), 201 (8, $\text{M}^+ - 2 - \text{HCN}$), 136 (100, $\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_4\text{NO}^+$), 120 (5), 108 (14), 107 (24),

$C_7H_9N^+$, 94 (16, $C_6H_8N^+$), 82 (12, $C_5H_8N^+$), 72 (6),
66 (26), 59 (42), 45 (32).

MS-HR (M^+): ($C_{14}H_{18}N_2O$)
ber.: 230.1419
gem.: 230.1406.

Elementaranalyse: $C_{18}H_{22}N_2O_9$ (410.38)
ber.: C 52.68 H 5.40 N 6.82
gef.: C 52.58 H 5.54 N 6.66

(1R)-8-Methyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-en-2-yl-1-ethanon **85**



2.0 mL (1.0 mmol) einer 0.5M Lösung von Tebbes Reagenz (Fa.Aldrich) in Toluol werden zu einer auf $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlten Lösung von 181 mg (1.00 mmol) (1R)-8-Methyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-en-2-carbonsäuremethylester (**27**) in 10 mL mit Argon gesättigtem wasserfreiem THF und 0.5 mL wasserfreiem Pyridin getropft. Nach zwölfstündigem Rühren bei Raumtemp. unter einer Argonatmosphäre fügt man bei $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ 0.5 mL einer 15proz. wäßrigen NaOH-Lösung zu und erwärmt innerhalb 2h auf Raumtemp. Nach Verdünnung mit 150 mL Ether wird mit Na_2SO_4 getrocknet, gefiltert und im Vakuum konzentriert. Den Rückstand löst man in 6 mL mit THF : 2N HCl (5 : 1), sättigt mit Argon, rührt 4h bei Raumtemp., fügt 2ml 2N NH_3 in Methanol zu und konzentriert im Vakuum. Der hellbraune Rückstand wird säulenchromatographisch mehrstufig an Umkehrphasen-Kieselgel gereinigt (ICN RP C-18, 8 x 1 cm, n-Hexan : Methanol = 100 : 0 \rightarrow 1 : 1); Ausb. 152 mg (92 %) farbloses Öl **85** mit R_f = 0.20 (Dichlormethan : Methanol : konz. Ammoniaklösung = 95 : 5 : 0.1).

spez. Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -26.0^{\circ}$ ($c = 1.2$, abs. Methanol, (Lit. 45: -27° ($c = 1.5$, abs. Methanol).

Die weiteren physikalischen Daten stimmen mit Literaturdaten⁴⁵ überein.

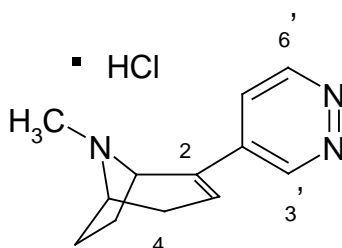
82 mg (0.50 mmol) der Base werden in 10 mL wasserfreiem Aceton gelöst und bei 60 °C mit 58 mg (0.50 mmol) Maleinsäure in 10 mL wasserfreiem Aceton versetzt. Die resultierende Lösung rührt man unter einer Argonatmosphäre 15 min bei Siedetemp., kühlt langsam auf 4 °C und filtriert die farblosen Kristalle (Schmp. 199 °C) ab. Nach Einengen der Mutterlauge auf 3 mL und langsamen Abkühlen erhält man weitere farblose Kristalle mit Schmp. 199 °C. Ausb. 197 mg (70 %) farblose Kristalle (1R)-8-Methyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-en-2-yl-1-ethanon Hydrogenmaleat **85**.

^1H NMR (CD_3OD , 500 MHz):

$\delta = 1.93 - 2.03$ (m, 1H, $6\alpha\text{-H}$), $2.09 - 2.17$ (m, 2H, $4\alpha\text{-H}$, $7\alpha\text{-H}$), 2.25 (s, 3H, COCH_3), $2.23 - 2.67$ (m, 2H, $6\beta\text{-H}$, $7\beta\text{-H}$), 2.84 (s, 3H, NCH_3), $2.95 - 3.15$ (m, 1H, $4\beta\text{-H}$), 3.05 (bs, 1H, 5-H), 4.68 (bs, 1H, 1-H), 6.18 (s, $2\text{H}=\text{CH}$, Maleinsäure), 7.05 (bs, 1H, 3-H),

Elementaranalyse: $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_5$ (281.28)

| | | |
|---------------|--------|---------|
| ber.: C 59.78 | H 6.76 | N 4.98 |
| gef.: C 59.69 | H 6.72 | N 4.91. |

(1R)-8-Methyl-2-(4'-pyridazinyl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-en Hydrochlorid 17

70 mg (0.37 mmol) (1R)-8-Methyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-en-2-carbonsäuremethylester (**27**) und 100 μ L wasserfreies Pyridin in 3 mL wasserfreiem THF werden mit 1 mL (0.5 mmol) einer standardisierten Tebbe-Reagenz-Lösung in Toluol (0.5M, Fa. Aldrich) bei -40°C versetzt. Die schwarze Reaktionslösung wird bei -40°C 1h gerührt und innerhalb 12h auf Raumtemp. erwärmt. Bei -10°C gibt man 200 μ L einer 15proz. wäßrigen Natriumhydroxidlösung zu, erwärmt innerhalb 1h auf Raumtemp., verdünnt mit 100 mL Diethylether und trocknet mit Na_2SO_4 . Nach Filtration durch eine Celite-Schicht werden die Lösungsmittel abdestilliert und der rohe Vinylether **77** wird 6h bei Raumtemp. im Vakuum von Lösungsmittelresten befreit. Den Vinylether **77** (70 mg; 90 %) löst man in 2 mL wasserfreiem Toluol und fügt 41 mg (0.50 mmol) Tetrazin zu. Unter einer Argonatmosphäre rührt man die Reaktionslösung 14h bei Siedetemp. und kühlt anschließend auf Raumtemp. Das Lösungsmittel wird nach Zugabe von 1mL 2M HCl in Diethylether im Vakuum entfernt und der Rückstand zweimal mittels „Flash“-Chromatographie an Kieselgel (20 x 1.5 cm, CH_2Cl_2 : Methanol = 19 : 1) gereinigt; Ausbeute 15 mg (18 %) leicht gelbliches viskoses Öl **17** mit $R_f = 0.25$ (CH_2Cl_2 : Methanol : konz. NH_3 = 95 : 15 : 0.1)

UV (MeOH) λ_{max} (lg ϵ) = 250 nm (3.05), 353nm (2.35)

spez. Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = -23.3 ($c = 0.1$, abs. Methanol).

IR (Film): ν (cm^{-1}) = 3420 (m), 3018 (w), 2966 (s), 1587 (m), 1559 (w),
1475 (m), 1276 (m), 1126 (m), 1074 (w), 887 (w).

^1H NMR (CD_3OD , 500 MHz): 2 Konformationsdiastereomere A : B = 2.5 : 1

δ = 2.04 – 2.14 (m, 1H, 6 α -H), 2.34 - 2.45 (m, 1H, 7 α -H),
2.47 - 2.79 (m, 3H, 6 β -H, 7 β -H, 4 α -H), 2.96 (s, 3H, NCH₃), 3.12 (d, 0.3H, ^3J = 19.8 Hz, 4 β -H), 3.23 (d, 0.7H, ^3J = 19.8 Hz, 4 β -H), 4.11 (bs, 0.3H, 5-H), 4.18 (bs, 0.7H, 5-H), 4.85 (bs, 1H, 1-H), 7.05 (s, 0.7H, 3-H), 7.13 (s, 0.3H, 3-H), 8.38 (s, 1H, 5'-H), 9.51 (d, ^3J = 5.6 Hz, 6'-H); 9.70 (m, 1H, 3'-H).

^{13}C NMR (CD_3OD , 125 MHz): 2 Konformationsdiastereomere A : B

Konformer A:

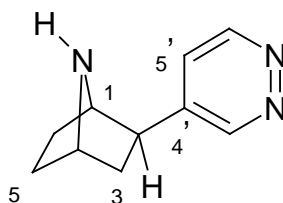
δ = 26.34 (t, C-6a) , 30.22 (t, C-7a), 35.13 (t, C-4a), 38.33 (q, NCH₃a), 60.54 (d, C-5a), 62.15 (d, C-1a), 119.99 (d, C-3a), 127.11, 141.47 (d, C-5'a, C-4'a), 133.47 (s, C-2a), 148.86 (d, C-6'a), 149.36 (d, 3'a).

Konformer B:

δ = 28.36 (t, C-6) , 32.04 (t, C-7), 32.87 (t, C-4), 30.22 (q, NCH₃), 58.51 (d, C-5), 60.10 (d, C-1), 119.99 (d, C-3), 127.27, 141.47 (d, C-5', C-4'), 133.62 (s, C-2), 148.96 (d, C-6'), 149.36 (d, C-3').

MS (70 eV): m/z (%): 202 (4, M⁺ +1), 201 (28, M⁺), 158 (100, M⁺ - N₂ - H - CH₃), 144 (23, M⁺ - N₂ - H - NH₃-CH₃), 140 (15), 131 (12), 120 (9), 115 (17), 104 (20), 91 (6), 80 (5, C₆H₈⁺), 68 (49), 51 (24), 44 (35).

MS-HR (M⁺): (C₁₂H₁₅N₃)
ber.: 201.1266
gem.: 201.1274.

exo-2-(Pyridazin-4'-yl)-7-azabicyclo[2.2.1]heptan 38

198 mg (0.80 mmol) **32** in 0.5 ml Dioxan werden in 2 ml mit Argon gesättigte wäßrige HCl-Lösung (37 %) getropft und die resultierende Lösung wird unter einer Argon-atmosphäre 20h bei Siedetemp. gerührt. Nach Zugabe von 2 ml Wasser werden die flüchtigen Komponenten im Vakuum bei Raumtemp. entfernt. Der Rückstand wird in 1 mL Wasser gelöst und mit konz. Ammoniaklösung versetzt (pH = 12). Nach Extraktion mit 4mal 1mL CH₂Cl₂ trocknet man die kombinierte organische Phase mit MgSO₄. Das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand chromatographisch an Kieselgel (30 x 1.5 cm, CH₂Cl₂ : MeOH : konz. NH₄OH = 95 : 15 : 0.1) gereinigt: Fraktion 1 enthält **98**²² (9 mg, 7 %, R_f = 0.16) als farbloses Öl und Fraktion 2 **38** (39 mg, 28 %, R_f = 0.09) als farbloses viskoses Öl, das langsam kristallisiert (Schmp. 158 °C (n-Hexan-Dichlormethan)).

IR (Film): ν (cm⁻¹) = 3389 (m), 2924 (s), 2882 (m), 1606 (m), 1559 (w), 1467 (s), 1369 (m), 1119 (m), 1074 (w), 842 (w).

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz):

δ = 1.50 - 1.72 (m, 5H, 3 β -H, 5-H und 6-H), 1.93 (dd, ²J = 12.4 Hz, ³J_{3 α ,2} = 9.1 Hz, 1H, 3 α -H), 2.75 (dd, ³J_{2,3 α} = 9.1 Hz, ³J_{2,1} = 5.0 Hz, 1H, 2-H), 3.66 (m, 1H, 4-H), 3.85 (m, 1H, 1-H), 7.53 (dd, ³J_{5',6'} = 5.2 Hz, ⁴J_{5',3'} = 2.3 Hz, 1H, 5'-H), 9.02 (dd, ³J_{6',5'} = 5.2 Hz, ⁵J_{6',3'} = 1.1 Hz, 1H, 6'-H), 9.14 (dd, ⁴J_{3',5'} = 2.3 Hz, ⁵J_{3',6'} = 1.1 Hz, 1H, 3'-H),

^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz):

δ = 30.23 (t, C-5), 31.31 (t, C-6), 39.54 (t, C-3), 44.80 (d, C-2), 56.38 (d, C-4), 62.20 (d, C-1), 124.51 (d, C-5'), 145.72 (s, C-4'), 151.03 (d, C-6'), 152.19 (d, C-3').

MS (70 eV): m/z (%): 176 (5, $\text{M}^+ + 1$), 175 (25, M^+), 149 (6), 133 (26), 133 (7), 119 (26), 111 (17), 107 (51), 105 (14), 98 (9), 96 (30), 91 (13), 71 (11), 69 (100), 57 (17), 55 (16), 43 (18).

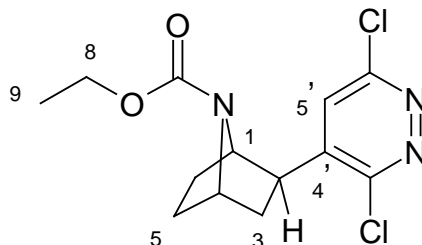
MS-HR (M^+): ($\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_3$)
ber.: 175.1128
gem.: 175.1110.

Kristallstrukturanalyse:

Ein bräunlich-transparenter Einkristall (ca. $0.25 \times 0.25 \times 0.10 \text{ mm}^3$, aus n-Hexan-Dichlormethan umkristallisiert)⁷³ wurde auf einem Rigaku-AFC5R-Diffraktometer mit Cu $\text{K}\alpha$ -Strahlung (Graphitmonochromator) bei 23 °C im ω -scan-Modus (rotierender Anoden Generator) vermessen. Die Gitterkonstanten der orthorhombischen Elementarzelle in der Raumgruppe Pbca (#61) ($Z = 16$; $D_{\text{calc}} = 1.300 \text{ g/cm}^3$) wurden mit den Beugungswinkeln von 25 Reflexen im 2θ -Bereich von $41\text{--}57^\circ$ zu folgenden Werten verfeinert: $a = 22.634(3)$, $b = 20.097(5)$, $c = 11.682(2) \text{ \AA}$. Von 3624 gemessenen Reflexen wurden 1917 symmetrieunabhängige zur Verfeinerung verwandt. Der Absorptionskoeffizient μ beträgt 28.6 cm^{-1} ; eine Absorptionskorrektur wurde nicht durchgeführt. Die Struktur wurde mit Direkten Methoden¹⁰⁴ und erweiterten Fourier-Techniken¹⁰⁵ gelöst, die Verfeinerung für die Atome (Ausnahme H-Atome) erfolgte anisotropisch. Die abschließenden ungewichteten und gewichteten Zuverlässigkeitswerte basieren auf 1917 beobachteten Reflexen ($I > 3.00\sigma(I)$): $R = 0.054$; $R_w = 0.064$. Die maximale bzw. minimale Restelektronendichte beträgt 0.48 bzw. $-0.36 \text{ e}^-/\text{\AA}^3$. Alle Berechnungen erfolgten mit dem teXsan-Programm der Firma Molecular Structure Corp.¹⁰⁶

| | |
|-------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Empirische Formel: | $C_{10}H_{12}N_3Cl$ |
| Molmasse: | 209.68 |
| Kristallfarbe, Habitus | bräunlich, Plättchen |
| Kristall-Dimension | 0.25 x 0.25 x 0.10 mm |
| Kristallsystem | orthorhombisch |
| Gitter-Typ | primitiv |
| Gemessener θ - Bereich | 41.2° - 57.1° |
| Gitterparameter | $a = 22.634(3) \text{ \AA}$ $b = 20.097(5) \text{ \AA}$ $c = 11.682(2) \text{ \AA}$ $V = 4284 (4) \text{ \AA}^3$ |
| F_{000} | 1760.00 |
| Take-off Winkel | 6.0° |
| Detektoröffnung | 9.0 mm horizontal 13.00 mm vertikal |
| Kristall-Detektor-Distanz | 400 mm |
| Scan-Rate | 16.0° / min |
| $2\theta_{\max}$ | 120.1° |
| Korrekturen | Lorentz-Polarisation Absorption (Trans.-Fakt. 0.7887- 0.9991) |
| p-Faktor | 0.0290 |
| Goodness of Fit-Indikator | 1.67 |
| R; R_w | 0.054; 0.064 |

exo-2-(3',6'-Dichlorpyridazin-4'-yl)-7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-carbonsäure-ethylester 110



302 mg (1.35 mmol) Enolether **34** löst man in 30 mL wasserfreiem Toluol und fügt 204 mg (1.35 mmol) 3,6-Dichlortetrazin zu. Unter einer Argonatmosphäre rührt man die Reaktionslösung 60 h bei Siedetemp. und kühlt anschließend auf Raumtemp. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels „Flash“-Chromatographie an Kieselgel (20 x 2.5 cm, Ethylacetat : n-Hexan = 1 : 2) gereinigt; Ausbeute 331 mg (78 %) leicht gelbliches viskoses Öl **110** mit $R_f = 0.27$.

IR (Film): ν (cm^{-1}) = 3010 (m), 2979 (s), 2882 (s), 2804 (m), 1704 (s), 1562 (m), 1559 (w), 1377 (s), 1326 (m), 1134 (m), 1102 (w), 842 (w).

^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz):

δ = 1.24 (t, $^3J_{9,8} = 7.1$ Hz, 3H, 9-H), 1.58 - 1.78 (m, 4H, 5-H und 6-H), 1.86 (m, 1H, 3 β -H), 2.11 (dd, $^2J = 12.6$ Hz, $^3J_{3\alpha,2\alpha} = 9.4$ Hz, 1H, 3 α -H), 3.17 (dd, $^3J_{2,1} = 5.0$ Hz, $^3J_{2,3\alpha} = 9.4$ Hz, 1H, 2-H), 4.11 (d, $^3J_{8,9} = 7.1$ Hz, 2H, 8-H), 4.38 (br s, 1H, 4-H), 4.45 (br s, 1H, 1-H), 7.55 (s, 1H, 5'-H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz):

δ = 14.6 (q, C-9), 28.9 (t, C-5), 29.3 (t, C-6), 38.2 (t, C-3), 44.1 (d, C-2), 56.2 (d, C-4), 60.0 (d, C-1), 61.6 (t, C-8),

127.1 (d, C-5'), 146.3 (s, C-4'), 155.2 (s, C=O), 156.2 (s, 6'), 156.3 (s, C-3').

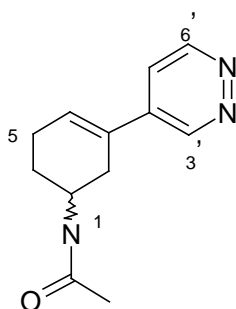
MS (70 eV): m/z (%): 316 (5, $M^+ + 1$), 315 (21, M^+), 280 (26, $M^+ - \text{Cl}$), 174 (16), 149 (6), 141 (100), 135 (6), 133 (7), 119 (26), 111 (17), 109 (7), 105 (14), 98 (9), 96 (30), 91 (13), 71 (11), 69 (39), 57 (17), 55 (16), 43 (18).

MS-HR (M^+): ($\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2$)
ber.: 315.0541
gem.: 315.0530.

N-(3-Pyridazin-4'-yl-cyclohex-3-enyl)-acetamid 113 und exo-7-Acetyl-2-(pyridazin-4'-yl)-7-azabicyclo[2.2.1]heptan 112

68 mg (0.3 mmol) Pentafluorphenylacetat **111** werden zu einer Lösung von 35 mg (0.20 mmol) **38** in 1 ml mit Argon gesättigtem wasserfreiem DMF gegeben und die resultierende Reaktionslösung wird 14 h bei Raumtemp. unter einer Argonatmosphäre gerührt. Nach Konzentration im Vakuum reingt man den Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel (25 x 1.5 cm, Ethylacetat : Methanol = 19 : 1). Ausb. 6 mg (13 %) farbloses Öl **113** mit $R_f = 0.14$ und 30 mg (69 %) farbloses Öl **112** mit $R_f = 0.09$.

113:



IR (Film): ν (cm⁻¹) = 3278 (m), 3070 (s), 2933 (s), 2875 (m), 1649 (s), 1558 (m), 1374 (m), 1317 (m), 1265 (m), 1190 (m), 1140 (m), 1100 (w), 1052(s), 919(m), 836(w), 733 (w).

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz):

δ = 1.59 - 1.72 (m, 1H, 6 α -H), 1.73 - 1.84 (m, 1H, 6 β -H), 1.89 - 1.99 (m, 1H, 5 α -H), 2.01 (s, 3H, CH₃), 2.19 - 2.27 (m, 1H, 5 β -H), 2.41 - 2.47 (m, 1H, 2 α -H), 2.78 - 2.84 (m, 1H, 2 β -H), 4.21 - 4.32 (m, 1H, 1-H), 5.72 (br d, 1H, N-H), 6.52 (dd, ³J_{4,5 β} = 4.9 Hz, ³J_{4,5 α} = 3.1 Hz, 1H, 4-H), 7.32 (d, ³J_{12,11} = 5.4 Hz, 1H, 5'-H), 9.07 (d, ³J_{11,12} = 5.4 Hz, 1H, 6'-H), 9.21 (br s, 1H, 3'-H).

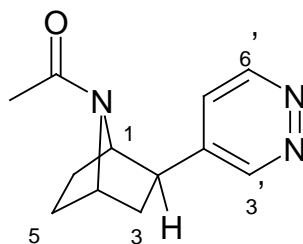
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz):

δ = 24.6 (q, CH₃), 27.1 (t, C-6), 29.7 (t, C-5), 32.3 (C-2), 44.7 (C-1), 121.0 (d, C-4), 129.8 (s, C-3), 130.4 (d, C-5'), 138.2 (s, C-4'), 148.2 (d, C-6'), 151.1 (d, C-3'), 169.6 (C=O).

MS (70 eV): m/z (%): 217 (16, M⁺), 203 (14, M⁺ - CH₃), 174 (35, M⁺ - COCH₃), 158 (100, M⁺ - COCH₃ - N₂ - 2H), 110 (16), 96 (17), 95 (24, M⁺ - COCH₃ - CH₂OH), 83 (19), 68 (10, C₄H₆N⁺), 43 (36, COCH₃),

MS-HR (M⁺): (C₁₂H₁₅N₃O)
ber.: 217.1215
gem.: 217.1186.

112:



IR (Film): ν (cm⁻¹) = 3280 (m), 3070 (s), 2965 (s), 2875 (m), 1634 (s), 1558 (m), 1420 (m), 1317 (m), 1265 (m), 1190 (m), 1140 (m), 1100 (w), 1052(s), 919(m), 886(w).

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): 2 Rotamere = 1.6 : 1
 δ = 1.51 - 1.77 (m, 2H, 5 α -H und 6 α -H), 1.77 - 1.93 (m, 3H, H-3 β , 5 β -H und 6 β -H), 1.83 (s, 1.1H, CH₃), 1.97 - 2.05 (0.38 H, 3 α -H), 2.03 (s, 1.86H, CH₃), 2.16 (dd, ³J_{3 α , 2} = 9.3 Hz, ²J_{3 α , 3 β} = 12.2 Hz, 0.62 Hz, 3 α -H), 2.91 (dd, ³J_{2, 3 β} = 4.9 Hz, ³J_{2, 3 α} = 9.0 Hz, 0.62H, 2-H), 2.95 (dd, ³J_{2, 3 β} = 4.5 Hz, ³J_{2, 3 α} = 9.0 Hz, 0.38H, 2-H), 3.95 (d, ³J_{1, 6 β} = 4.2 Hz, 0.38H, 1-H), 4.27 (t, ³J_{4, 3 β} = ³J_{4, 5 β} 0 4.6 Hz, 0.62H, 4-H), 4.73 (d, ³J_{1, H6 β} = 4.6 Hz, 0.62H, 1-H), 4.82 (t, ³J_{4, 3 β} = ³J_{4, 5 β} = 4.8 Hz, 0.38H, 4-H), 7.24 (br s, 0.62H, 5'-H), 7.39 (br s, 0.38H, 5'-H), 8.94 - 9.13 (m, 2H, 6'-H and 3'-H).

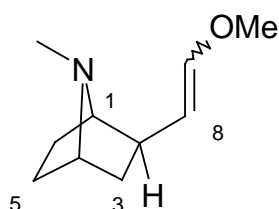
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): 2 Rotamere
 δ = 21.3 und 22.9 (q, CH₃), 28.2 und 28.9 (t, C-5), 29.8 und 31.1 (t, C-6), 37.7 und 40.9 (t, C-3), 43.1 und 44.4

(d, C-2), 53.2 und 57.1 (d, C-1), 56.7 und 62.9 (d, C-4), 123.5 und 123.8 (d, C-5'), 143.7 und 144.0 (s, C-5'), 150.9 und 151.0 (s, C-4'), 151.3 und 151.5 (d, C-6'), 167.1 und 167.8 (d, C-3').

MS (70 eV): m/z (%): 217 (38, M⁺), 203 (4, M⁺ - CH₃), 174 (15, M⁺ - COCH₃), 158 (20, M⁺ - COCH₃ - N₂ - 2H), 110 (16), 106 (100, C₄H₆N-COCH₃), 96 (17), 95 (24), 83 (19), 68 (10, C₄H₆N⁺), 43 (26, COCH₃),

MS-HR (M⁺): (C₁₂H₁₅N₃O)
ber.: 217.1215
gem.: 217.1214.

exo-2-(Methoxyethenyl)-7-methyl-7-azabicyclo[2.2.1]heptan 114



525 mg (2.33 mmol) Enolether **34**²² in 10 mL wasserfreiem Diethylether werden zu einer auf 0 °C gekühlten Suspension von 380 mg (10.0 mmol) LiAlH₄ in 30 mL wasserfreiem Diethylether getropft. Nach zwölfstündigem Rühren bei Siedetemp. fügt man bei 10 °C 2 mL H₂O zu und erwärmt innerhalb 4 h auf Raumtemp. Nach tropfenweiser Zugabe von 10 mL ges. Kaliumnatriumtartratlösung zur Reaktionslösung wird die Suspension mit 3mal 20 mL Dichlormethan extrahiert. Die kombinierte organische Phase trocknet man mit Na₂SO₄ und destilliert das Lösungsmittel ab. Der ölige Rückstand wird mittels „Flash“-Säulenchromatographie an Kieselgel (20 x 1.5

cm, Dichlormethan : Methanol : konz. Ammoniaklösung = 95 : 7 : 0.1) gereinigt;
Ausb. 390 mg (87 %) farbloses Öl **114** mit $R_f = 0.26$.

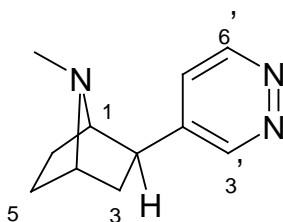
IR (Film): ν (cm^{-1}) = 3000 (w), 2958 (s), 2872 (s), 2792 (m), 1685 (m),
1652 (w), 1464 (s), 1129 (m), 1106 (m), 1074 (w),
842 (w).

^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz): E/Z-Isomere = 3 : 2
 δ = 1.15 - 1.42 (m, 3H, 5-H, 6 α -H), 1.71 - 1.90 (m, 3H, 6 β -
H, 3-H), 1.92 - 2.00 (m, 0.6H, 2-H, E-Isomer), 2.17
(s, 1.2H, N-CH₃, Z-Isomer), 2.23 (s, 1.8H, N-CH₃, E-
Isomer), 2.42 - 2.50 (m, 0.4H, 2-H, Z-Isomer), 3.07 -
3.15 (m, 2H, 1-H, 4-H, E-Isomer), 3.12 - 3.17 (m,
0.8H, 1-H, 4 - H, Z-Isomer), 3.46 (s, 1.8H, OCH₃, E-
Isomer), 3.50 (s, 1.2H, OCH₃, Z-Isomer), 4.42 (dd, J
= 9.0 Hz, J = 6.2 Hz, 0.4H, 8-H, Z-Isomer), 4.76 (dd,
J = 9.1, J = 12.6 Hz, 0.6H, 8-H, E-Isomer), 5.70 (d, J
= 6.2 Hz, 0.4H, 9-H, Z-Isomer), 6.22 (d, J = 12.6 Hz,
0.6H, 9-H, E-Isomer)

^{13}C NMR (CD_3OD , 100 MHz): E/Z-Isomere
 δ = 29.7 (t, C-5), 31.5 (t, C-6), 35.1 (q, N-CH₃), 35.5 (t, C-3),
40.6 (d, C-2), 59.3 und 59.5 (d, C-4, E/Z), 61.1 und 61.5
(q, OCH₃, E/Z), 67.6 und 68.1 (d, C-1, E/Z), 108.6 und
113.2 (d, C-8, E/Z), 144.3 und 145.9 (C-9, E/Z).

MS (70 eV): m/z (%): 168 (5, M⁺+1), 167 (35, M⁺), 135 (6), 133 (7), 119 (26),
111 (17), 109 (7), 105 (14), 98 (9), 96 (30), 91 (13),
83 (100, C₄H₆N-Me), 71 (11), 69 (17), 57 (17), 55
(16), 43 (18).

MS-HR (M⁺): (C₁₁H₁₅N₃)
ber.: 167.1310
gem.: 167.1298.

exo-7-Methyl-2-pyridazin-4'-yl-7-azabicyclo[2.2.1]heptan 115

380 mg (2.28 mmol) exo-2-(Methoxyethenyl)-7-methyl-7-azabicyclo[2.2.1]heptan (**114**) löst man in 30 mL wasserfreiem Toluol und fügt 197 mg (2.28 mmol) Tetrazin zu. Unter einer Argonatmosphäre rührt man die Reaktionslösung 16 h bei Siedetemp. und kühlt anschließend auf Raumtemp. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand zweimal mittels „Flash“-Chromatographie an Kieselgel (20 x 1.5 cm, CH₂Cl₂ : Methanol : Diethylamin = 95 : 15 : 0.2) gereinigt; Ausbeute 82 mg (19 %) leicht gelbliches viskoses Öl **115** mit R_f = 0.23

IR (Film): ν (cm⁻¹) = 3010 (m), 2961 (s), 2882 (s), 2804 (m), 1586 (m), 1559 (w), 1455 (s), 1281 (m), 1119 (m), 1074 (w), 842 (w).

¹H NMR (CD₃OD, 500 MHz):

δ = 1.41 - 1.44 (m, 2H, 5 α -H, 6 α -H), 1.62 - 1.69 (m, 1H, 5 β -H), 1.83 (dd, J = 12.0 Hz, J = 9.2 Hz, 1H, 3 α -H), 1.89 – 1.99 (m, 2H, 6 β -H, 3 β -H), 2.23 (s, 3H, N-CH₃), 2.60 (dd, J = 9.2 Hz, J = 4.9 Hz, 1H, 2 α -H), 3.17 (d, J = 4.0 Hz, 1H, 1-H), 3.32 – 3.33 (m, 1H, 4-H), 7.56 - 7.57 (dd, J = 2.3 Hz, J = 5.2 Hz, 1H, 5'-H), 8.99 (dd, J = 5.2 Hz, J = 1.1 Hz, 1H, 6'-H), 9.17 (dd, J = 2.3 Hz, J = 1.1 Hz, 1H, 3'-H).

¹³C NMR (CD₃OD, 125 MHz):

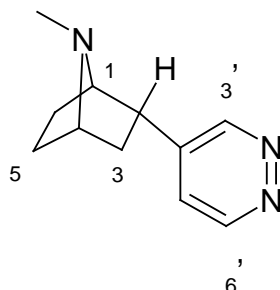
δ = 25.55 (t, C-5), 26.42 (t, C-6), 34.51 (q, N-CH₃), 40.74 (t, C-3), 45.81 (d, C-2), 61.22 (d, C-4), 67.05 (d, C-1)

124.82 (d, C-5'), 146.35 (s, C-4'), 151.09 (d, C-6'),
152.29 (d, C-3').

MS (70 eV): m/z (%): 190 (5, $M^+ + 1$), 189 (35, M^+), 175 (8, $M^+ - CH_3$), 174 (9, $M^+ - N - H$), 149 (6), 135 (6), 133 (7), 119 (26), 111 (17), 109 (7), 105 (14), 98 (9), 96 (30), 91 (13), 83 (100, C_4H_6N-Me), 71 (11), 69 (17), 57 (17), 55 (16), 43 (18).

MS-HR (M^+): ($C_{11}H_{15}N_3$)
ber.: 189.1266
gem.: 189.1257.

***endo*-7-Methyl-2-pyridazin-4'-yl-7-azabicyclo[2.2.1]heptan 116**



525 mg (2.33 mmol) Enolether **34**²² in 10 mL wasserfreiem Diethylether werden zu einer auf 0 °C gekühlten Suspension von 380 mg (10.0 mmol) $LiAlH_4$ in 30 mL wasserfreiem Diethylether getropft. Nach 20 h Rühren bei Siedetemp. fügt man bei 10 °C 2 mL H_2O zu und erwärmt innerhalb 4 h auf Raumtemp. Nach tropfenweiser Zugabe von 10 mL ges. Kaliumnatriumtartratlösung zur Reaktionslösung wird die Suspension mit 3mal 20 mL Dichlormethan extrahiert. Die kombinierte organische Phase trocknet man mit Na_2SO_4 und destilliert das Lösungsmittel ab. Den öligen Rückstand löst man in 30 mL wasserfreiem Toluol und fügt 197 mg (2.28 mmol) Tetrazin zu. Unter einer Argonatmosphäre rührt man die Reaktionslösung 12 h bei Siedetemp. und kühlt anschließend auf Raumtemp. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand zweimal mittels „Flash“-Chromatographie an Kieselgel (20 x 1.5 cm, CH_2Cl_2 : Methanol : Diethylamin = 95 : 15 : 0.2) gereinigt;

Ausbeute 39 mg (9 %) viskoses Öl **116** mit $R_f = 0.29$ und 30 mg (7 %) leicht gelbliches viskoses Öl **115** mit $R_f = 0.23$.

IR (Film): ν (cm^{-1}) = 3005 (m), 2968 (s), 2879 (s), 2800 (m), 1589 (m), 1549 (w), 1458 (s), 1279 (m), 1120 (m), 1076 (w), 840 (w).

^1H NMR (CD_3OD , 500 MHz):

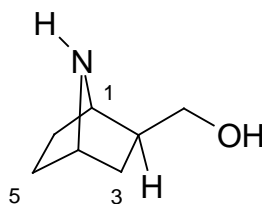
δ = 1.27 - 1.36 (m, 1H, $5\alpha\text{-H}$), 1.53 (dd, $J = 12.9$ Hz, $J = 5.5$ Hz, 1H, $3\alpha\text{-H}$), 1.57 - 1.68 (m, 1H, $6\alpha\text{-H}$), 1.71 - 1.92 (m, 2H, $5\beta\text{-H}$, $6\beta\text{-H}$), 2.26 - 2.34 (m, 1H, $3\beta\text{-H}$), 2.39 (s, 3H, N-CH_3), 3.39 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H, 4-H), 3.47 - 3.56 (m, 2H, 1-H, $2\beta\text{-H}$), 7.22 (dd, $J = 2.5$ Hz, $J = 5.5$ Hz, 1H, $5'\text{-H}$), , 8.99 (dd, $J = 2.5$ Hz, $J = 1.1$ Hz, 1H, $3'\text{-H}$), 9.02 (dd, $J = 5.5$ Hz, $J = 1.1$ Hz, 1H, $6'\text{-H}$)

^{13}C NMR (CD_3OD , 125 MHz):

δ = 27.55 (t, C-5), 29.62 (t, C-6), 34.21 (q, N-CH_3), 41.94 (t, C-3), 50.91 (d, C-2), 62.87 (d, C-4), 66.21 (d, C-1), 125.51 (d, C-5'), 141.25 (s, C-4'), 150.89 (d, C-6'), 152.36 (d, C-3').

MS (70 eV): m/z (%): 190 (1, $\text{M}^+ + 1$), 189 (15, M^+), 175 (25, $\text{M}^+ - \text{CH}_3$), 174 (18, $\text{M}^+ - \text{N-H}$), 149 (3), 135 (2), 133 (27), 119 (16), 111 (16), 109 (7), 105 (14), 98 (9), 96 (30), 91 (13), 83 (100, $\text{C}_4\text{H}_6\text{N-Me}$), 71 (12), 69 (87), 57 (37), 55 (26), 43 (48).

MS-HR (M^+): ($\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}_3$)
ber.: 189.1266
gem.: 189.1249.

exo-7-Azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl-methanol 122

400 mg (2.00 mmol) exo-2-Hydroxymethyl-7-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-carbonsäuremethylester (**123**) in 10mL 6N HCl werden 12 h bei Siedetemp. gerührt. Nach Konzentration im Vakuum gibt man 2 mL 2N NH₃ in Methanol zu, filtriert adsorptiv (neutrales Aluminiumoxid, Akt. I, 10 x 2 cm, Dichlormethan : Methanol = 9 : 1) und konzentriert das Eluat. Ausb. 203 mg (80 %) farbloses Öl **122**.

IR (Film): ν (cm⁻¹) = 3391 (bs), 3064 (m), 2932 (s), 2860 (m), 2795 (m), 1655 (m), 1448 (s), 1276 (s), 1231 (w), 1099 (m), 1057 (s), 1023 (m), 935 (m), 786 (m).

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz):

δ = 1.24 - 1.94 (m, 7H, 5-H, 6-H, 3-H, 2 α -H), 2.32 (bs, 2H, OH, NH), 3.37 (bs, 1H, 4-H), 3.57 - 3.67 (m, 2H, CH₂O), 3.69 (bs, 1H, 1-H).

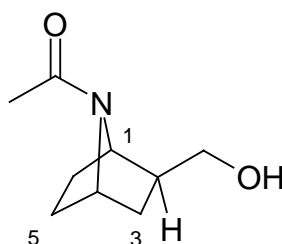
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz):

δ = 29.68 (t, C-5), 29.95 (t, C-6), 33.13 (t, C-3), 42.51 (d, C-2), 56.04 (t, CH₂O), 60.13 (d, C-4), 66.25 (d, C-1).

MS (70 eV): m/z (%): 128 (3, M⁺ + H), 127 (44, M⁺), 126 (25, M⁺ - H), 110 (16), 96 (17), 96 (24, M⁺ - CH₂OH), 83 (19), 68 (100, C₄H₆N⁺), 43 (26),

MS-HR (M^+): $(C_7H_{13}NO)$
ber.: 127.0997
gem.: 127.0990.

exo-7-Acetyl-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl-methanol 121



136 mg (0.6 mmol) Pentafluorphenylacetat **111** werden zu einer Lösung von 51 mg (0.40 mmol) **122** in 1 ml mit Argon gesättigtem wasserfreiem DMF gegeben und die resultierende Reaktionslösung wird 12 h bei Raumtemp. unter einer Argonatmosphäre gerührt. Nach Konzentration im Vakuum reingt man den Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel (25 x 15 cm, Ethylacetat : Methanol = 19 : 1). Ausb. 55 mg (82 %) farbloses Öl **121** mit $R_f = 0.09$.

IR (Film): ν (cm^{-1}) = 3456 (m), 3265 (s), 2956(s), 2875 (m), 1690 (s), 1379 (m), 1317 (m), 1265 (m), 1190 (m), 1140 (m), 1100 (w), 1052(s), 919(m), 865(w),

^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): 2 Rotamere (1 : 1)
 δ = 1.24 -1.59 (m, 4H, 5-H, 6 α , 3 α), 1.62 -1.89 (m, 2H, 6 β -H, 3 β -H), 1.87 - 1.95 (m, 1H, 2-H), 1.97 (s, 3H, NCOCH_3), 2.22 (bs, 1H, OH), 3.17 - 3.32 (m, 1H, CH_2O), 3.27 - 3.39 (m, 1H, CH_2O), 4.06 (bs, 0.5H, 4-H), 4.12 (bs, 0.5H, 4-H), 4.53 (bs, 1H, 1-H),

^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz):

2 Rotamere (1 : 1)

δ = 21.22 und 21.30 (q, NCOCH_3), 28.37 und 28.69 (C-5), 29.75 und 30.01 (C-6), 32.37 und 33.78 (C-3), 44.84 und 45.88 (C-2), 52.65 und 54.65 (C-4), 56.91 und 58.05 (C-1), 64.49 und 64.63 (t, CH_2O), 167.43 und 167.55 (s, NCOCH_3).

MS (70 eV):

m/z (%): 169 (30, M^+), 138 (14, $\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{OH}$), 126 (35, $\text{M}^+ - \text{COCH}_3$), 110 (16), 96 (17), 95 (24, $\text{M}^+ - \text{COCH}_3 - \text{CH}_2\text{OH}$), 83 (19), 68 (100, $\text{C}_4\text{H}_6\text{N}^+$), 43 (36, COCH_3),

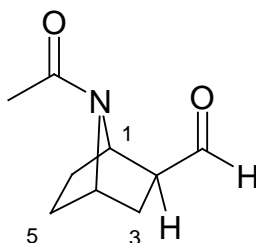
MS-HR (M^+):

($\text{C}_9\text{H}_{15}\text{NO}_2$)

ber.: 169.1103

gem.: 169.1107

exo-7-Acetyl-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl-carbaldehyd 120



0.22 mL (3.0 mmol) Dimethylsulfoxid in 1 mL wasserfreiem Dichlormethan werden zu einer auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlten Lösung von 0.18 mL (1.5 mmol) Oxalylchlorid in 8 mL wasserfreiem Dichlormethan getropft. Nach 15 min Rühren bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ werden bei

dieser Temperatur 169 mg (1.00 mmol) *exo*-7-Acetyl-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl-methanol **121** in 7 mL wasserfreiem Dichlormethan zugefügt. Die Reaktionslösung rührt man 1 h bei -78 °C, gibt 1.44 mL (10.0 mmol) Triethylamin zu und erwärmt innerhalb 2 h auf Raumtemp. Es werden bei dieser Temperatur 10 mL Wasser zugetropft und die separierte wäßrige Phase wird mit 3mal 30 mL Dichlormethan extrahiert. Nach Waschen mit 15 ml ges. NaHCO₃-Lösung und 15 ml ges. NaCl-Lösung trocknet man die kombinierte organische Phase mit MgSO₄, konzentriert sie im Vakuum und reinigt den Rückstand säulen-chromatographisch an Kieselgel (15 x 2 cm, n-Hexan : Ethylacetat = 4 : 1). Ausb. 125 mg (75 %) farbloses Öl **120** mit R_f = 0.39

IR (Film): ν (cm⁻¹) = 3263 (s), 2956(s), 2869 (m), 1690 (s), 1634(s),
1420(m), 1052(s), 919(m), 885(m), 836(m), 733(m) .

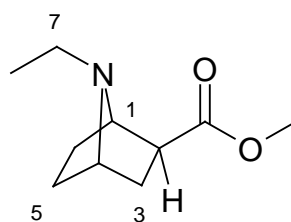
¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): 2 Rotamere (1 : 1)
 δ = 1.41 -1.62 (m, 4H, 5 α -H, 6 α), 1.72 -1.94 (m, 3H, 5 β -H, 6 β -H, 3 α), 2.01 (s, 3H, NCOCH₃), 2.06 (m, 0.5H, 3 β H), 2.22 - 2.28 (m, 0.5H, 3 β H), 4.19 (bs, 0.5H, 4-H), 4.48 (bs, 0.5H, 4-H), 4.72 (bs, 0.5H, 1-H), 4.94 (bs, 0.5H, 1-H), 9.50 (s, 0.5H, CHO), 9.62 (s, 0.5H, CHO)..

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): 2 Rotamere (1 : 1)
 δ = 21.22 und 21.30 (q, NCOCH₃), 28.37 und 28.69 (C-5), 29.75 und 30.01 (C-6), 32.37 und 33.78 (C-3), 50.79 und 52.69 (C-2), 52.65 und 54.65 (C-4), 56.91 und 58.05 (C-1), 167.43 und 167.55 (s, NCOCH₃), 200.27 (s, CHO).

MS (70 eV): m/z (%): 167 (25, M⁺), 141 (12), 123 (25, M⁺ -COCH₃), 113 (26), 96 (17), 95 (14, M⁺ -COCH₃ -COH), 83 (15), 68 (100, C₄H₆N⁺), 43 (26, COCH₃),

MS-HR (M^+): $(C_9H_{13}NO_2)$
ber.: 167.0946
gem.: 167.0944

exo-7-Ethyl-7-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-carbonsäuremethylester 125



389 μ L (535 mg, 3.00 mmol) Trifluormethansulfonsäureethylester (**124**) werden zu 465 mg (3.00 mmol) *exo*-7-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-carbonsäuremethylester (**123**) in 3 mL wasserfreiem mit Argon gesättigtem Dichlormethan gegeben. Unter einer Argonatmosphäre rührt man die Reaktionslösung 14 h bei Raumtemperatur und entfernt anschließend die flüchtigen Komponenten im Vakuum. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (basisches Aluminiumoxid, Akt. 1, 10 x 2 cm, Dichlormethan : Methanol = 95 : 5). Man erhält **125** (187 mg, 34 %; R_f = 0.44 (CH_2Cl_2 : Methanol : konz. NH_3 = 90 : 8 : 0.1)) als farbloses Öl.

IR (Film): ν (cm^{-1}) = 2967 (s), 2877 (m), 1731 (s), 1588 (m), 1472 (m), 1363 (s), 1175 (m), 1069 (w), 1011 (w), 928(w), 889 (w), 807 (w).

1H NMR (CD_3OD , 500 MHz):

δ = 0.99 (t, J = 7.2 Hz, 3H, 8-H), 1.47 - 1.78 (m, 6H, 5-H, 6-H, 3-H), 2.07 - 2.16 (m, 1H, 2-H), 2.22 - 2.38 (m,

2H, 7-H), 3.30 (t, $J = 4.4$ Hz, 1H, 4-H), 3.60 (s, 3H, OCH_3), 3.60 - 3.66 (m, 1H, 1-H)

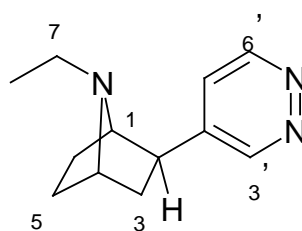
^{13}C NMR (CD_3OD , 125 MHz):

δ = 14.98 (q, C-8), 26.80 (t, C-5), 28.40 (t, C-6), 32.79 (t, C-3), 41.22 (t, C-7), 47.17 (d, C-2), 55.76 (d, C-4), 59.06 (d, C-1), 61.13 (q, OCH_3), 175.24 (s, C=O).

MS (70 eV): m/z (%): 184 (8, $\text{M}^+ + 1$), 183 (29, M^+), 168 (19), 155 (27), 124 (20), 98 (9), 97 (100, $\text{C}_4\text{H}_6\text{N-Et}$), 96 (30), 91 (13), 71 (11), 69 (17), 57 (17), 55 (16), 43 (18).

MS-HR (M^+): ($\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{NO}_2$)
 ber.: 183.1322
 gem.: 183.1314.

exo-7-Ethyl-2-pyridazin-4'-yl-7-azabicyclo[2.2.1]heptan 117



75 mg (0.41 mmol) exo-7-Ethyl-7-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-carbonsäuremethylester (**125**) und 100 μL wasserfreies Pyridin in 3 mL wasserfreiem THF werden mit 1 mL (0.5 mmol) einer standardisierten Tebbe-Reagenz-Lösung in Toluol (0.5 M, Fa. Aldrich) bei -40 °C versetzt. Die schwarze Reaktionslösung wird bei -40 °C 1 h

gerührt und innerhalb 12 h auf Raumtemp. erwärmt. Bei -10°C gibt man 200 μL einer 15proz. wäßrigen Natriumhydroxidlösung zu, erwärmt innerhalb 1 h auf Raumtemp., verdünnt mit 100 mL Diethylether und trocknet mit Na_2SO_4 . Nach Filtration durch eine Celite-Schicht werden die Lösungsmittel abdestilliert und der rohe Vinylether **126** wird 6 h bei Raumtemp. im Vakuum von Lösungsmittelresten befreit. Den Vinylether **126** (70 mg; 95 %) löst man in 2 mL wasserfreiem Toluol und fügt 41 mg (0.50 mmol) Tetrazin zu. Unter einer Argonatmosphäre rührt man die Reaktionslösung 14 h bei Siedetemp. und kühlt anschließend auf Raumtemp. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand zweimal mittels „Flash“-Chromatographie an Kieselgel (20 x 1.5 cm, CH_2Cl_2 : Methanol : konz. NH_3 = 95 : 15 : 0.1) gereinigt; Ausbeute 15 mg (18 %) leicht gelbliches viskoses Öl **117** mit R_f = 0.25

IR (Film): ν (cm^{-1}) = 3018 (m), 2965 (s), 1588 (m), 1559 (w), 1455 (s), 1281 (m), 1119 (m), 1074 (w), 842 (w).

^1H NMR (CD_3OD , 500 MHz):

δ = 1.02 (t, J = 7.3 Hz, 3H, 8-H), 1.37 - 1.42 (m, 2H, 5 α -H, 6 α -H), 1.55 - 1.64 (m, 1H, 5 β -H), 1.74 - 1.86 (m, 3H, 6 β -H, 3-H), 2.27 - 2.41 (m, 2H, 7-H), 2.55 (dd, J = 9.1 Hz, J = 4.8 Hz, 1H, 2 α -H), 3.25 (d, J = 4.1, 1H, 1-H), 3.39 (t, J = 4.3 Hz, 1H, 4-H), 7.55 - 7.57 (m, 1H, 5'-H), 8.94 (d, J = 5.3 Hz, 6'-H), 9.18 (s, 1H, 3'-H).

^{13}C NMR (CD_3OD , 125 MHz):

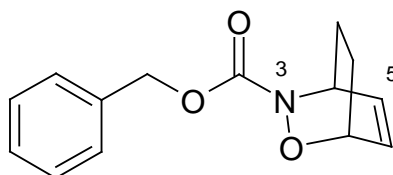
δ = 14.58 (q, C-8), 26.05 (t, C-5), 26.64 (t, C-6), 40.61 (t, C-7), 41.14 (t, C-3), 45.41 (d, C-2), 59.02 (d, C-4), 64.35 (d, C-1) 124.92 (d, C-5'), 146.55 (s, C-4'), 150.99 (d, C-6'), 152.28 (d, C-3').

MS (70 eV): m/z (%): 204 (5, $\text{M}^+ + 1$), 203 (35, M^+), 175 (8, $\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_5$), 174 (9, $\text{M}^+ - \text{N}_2 - \text{H}$), 149 (6), 135 (6), 133 (7), 119 (26), 111 (17), 109 (7), 105 (14), 98 (9), 97 (100, $\text{C}_4\text{H}_6\text{N}$ -

Et), 96 (30), 91 (13), 71 (11), 69 (17), 57 (17), 55 (16), 43 (18).

MS-HR (M^+): ($C_{12}H_{17}N_3$)
ber.: 203.1422
gem.: 203.1414.

2-Oxa-3-azabicyclo[2.2.2]oct-5-en-3-carbonsäurebenzylester **55 (racem.)**



0.22 mL (3.0 mmol) Dimethylsulfoxid in 1 mL wasserfreiem Dichlormethan werden zu einer auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlten Lösung von 0.18 mL (1.5 mmol) Oxalylchlorid in 8 mL wasserfreiem Dichlormethan getropft. Nach halbstündigem Rühren bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ werden bei dieser Temperatur 168 mg (1.00 mmol) Benzoxy-carbonylhydroxylamin in 7 mL wasserfreiem Dichlormethan zugefügt. Nach weiteren 15 min gibt man 1.24 mL (10.0 mmol) 1,3-Cyclohexadien sowie 1.44 mL (10.0 mmol) Triethylamin zu und rührt die Reaktionslösung 1 h bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Es werden bei dieser Temperatur 10 mL Wasser und 40 mL Diethylether zugetropft und die separierte wäßrige Phase wird mit 3mal 30 mL Dichlormethan extrahiert. Die kombinierte organische Phase trocknet man mit MgSO_4 , konzentriert sie im Vakuum und reingt den Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel (15 x 2 cm, n-Hexan : Ethylacetat = 4 : 1). Ausb. 220 mg (90 %) farbloser Feststoff **55** mit Schmp. $62\text{ }^{\circ}\text{C}$ und $R_f = 0.39$ (n-Hexan-Ethylacetat = 4 : 1).

IR (KBr): $\nu\text{ (cm}^{-1}\text{)}$ = 2987 (s), 1712 (s), 1421 (m), 1318 (m), 1208 (m), 1143 (m), 1066 (m), 1022 (m), 936 (m), 889 (w), 829 (w), 768 (w), 615 (w).

^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz):

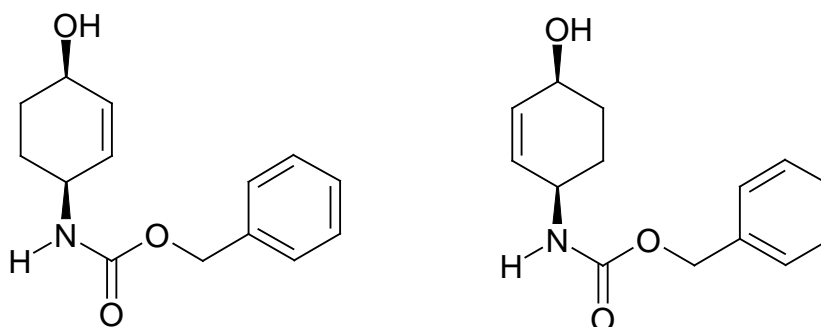
δ = 1.36 (ddd, $^2J = 10.9$ Hz, $^3J_{8\text{ex},7\text{ex}} = 12.5$ Hz, $^3J_{8\text{ex},4} = 1.6$ Hz, 1H, 8_{ex}-H), 1.45 (ddd, $^2J = 12.7$ Hz, $^3J_{7\text{ex},8\text{ex}} = 12.5$ Hz, $^3J_{7\text{ex},1} = 2.6$ Hz, 1H, 7_{ex}-H), 2.09 (ddd, $^2J = 10.9$ Hz, $^3J_{8\text{en},7\text{en}} = 9.2$ Hz, $^3J_{8\text{en},4} = 3.2$ Hz, 1H, 8_{en}-H), 2.15 - 2.22 (m, H, 7_{en}-H), 4.74 ((dt, $^3J_{4,8\text{ex}} = 1.6$ Hz, $^3J_{4,8\text{en}} = 3.2$ Hz, $^3J_{4,5} = 3.2$ Hz, 1H, 4-H), 4.79 - 4.81 (m, H, 1H, 1-H), 5.14 (dd, $J = 12.2$ Hz, $J = 29.8$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2\text{Ph}$), 6.48 - 5.56 (m, 2H, 5-H, 6-H), 7.23 - 7.33 (m, 5H, Ph-H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz):

δ = 20.56 (t, C-8), 23.45 (t, C-7), 50.16 (d, C-4), 67.71 (t, $-\text{CH}_2\text{Ph}$), 71.04 (d, C-1), 128.07, 128.16, 128.47 (d, 6C, $-\text{Ph-C}$), 131.62, 131.96 (d, C-5, C-6), 135.96 (s, $-\text{Ph-C}$), 157.97 (s, $-\text{C=O}$),

MS (70 eV): m/z (%): 245(10, M^+), 171 (8, $\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9\text{O}^+$), 129 (5, $\text{M}^+ - \text{C}_5\text{H}_5^+ - \text{C}_4\text{H}_3^+$), 123 (12, $\text{M}^+ - \text{C}_7\text{H}_7^+ - \text{CH}_3\text{O}^+$), 93 (5, $\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_8 - \text{CO}_2 - \text{NO}$), 91 (100, C_7H_7^+), 79 (16, C_6H_7^+), 65 (5, C_5H_5^+).

MS-HR (M^+): ($\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_3$)
 ber.: 245.1052
 gem.: 245.1050.

cis-N(4-Hydroxycyclohex-2-enyl)-carbamidsäurebenzylester 133 (racem.)

735 mg (3.00 mmol) 2-Oxa-3-azabicyclo[2.2.2]oct-5-en-3-carbonsäurebenzylester **55** in 50 mL mit Argon gesättigtem Acetonitril : Wasser (1 : 4) werden nach Zugabe von 792 mg (3.00 mmol) Molybdänhexacarbonyl 5 h bei Siedetemp. unter einer Argonatmosphäre gerührt. Anschließend wird im Vakuum konzentriert, mit 50 mL Chloroform verdünnt und mit MgSO_4 getrocknet. Nach der Destillation des Lösungsmittels reinigt man den Rückstand chromatographisch an Kieselgel (15 x 2 cm, n-Hexan : Ethylacetat = 4 : 1). Ausb. 680 mg (92 %) farbloser Feststoff mit Schmp. 138 °C und $R_f = 0.39$ (n-Hexan-Ethylacetat = 4 : 1).

IR (KBr): ν (cm^{-1}) = 3600 (m), 3420 (m), 2930 (s), 2860 (w), 1715 (s), 1505 (m), 1450 (w), 1395 (w), 1315 (m), 1235 (m), 1208 (m), 1130 (m), 1086 (m), 1046 (m), 1022 (m), 950 (m), 860 (w).

^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): 2 Konformere, Verhältnis A : B = 1 : 1
 δ = 1.82 -1.96 (m, 1H, 5_{ax}-H), 2.29 - 2.87 (m, 3H, $5_{\text{äqu}}\text{-H}$, 6-H), 4.26 (bs, 1H, 4-H), 4.68 (bs, 1H, 1-H), 4.99 und 5.31 (jeweils ein bs, 2 x 0.5H, N-H), 5.11 (bs, 1H, $-\text{CH}_2\text{Ph}$), 5.99 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H, 3-H), 6.80 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H, 2-H), 7.23 - 7.33 (m, 5H, Ph-H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz): 2 Konformere, Verhältnis A : B = 1 : 1

Rotamer A

δ = 28.41 (t, C-5), 38.41 (t, C-6), 44.73 (d, C-4), 60.04 (d, C-1), 67.13 (t, $-\text{CH}_2\text{Ph}$), 128.11, 128.27, 128.34 (d, 5C, $-\text{Ph-C}$), 130.25 (d, C-5), 136.18 (s, $-\text{Ph-C}$), 150.50 (d, C-6), 155.97 (s, $-\text{C=O}$),

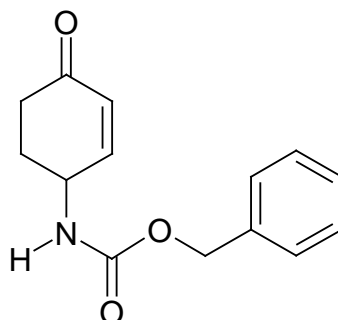
Rotamer B

δ = 30.14 (t, C-5), 36.08 (t, C-6), 49.57 (d, C-4), 60.04 (d, C-1), 66.99 (t, $-\text{CH}_2\text{Ph}$), 128.11, 128.27, 128.34 (d, 5C, $-\text{Ph-C}$), 130.25 (d, C-5), 135.99 (s, $-\text{Ph-C}$), 150.50 (d, C-6), 155.97 (s, $-\text{C=O}$),

MS (70 eV): m/z (%): 247(5, M^+), 156 (8, $\text{M}^+ - \text{C}_7\text{H}_7^+$), 144 (5, $\text{M}^+ - \text{C}_8\text{H}_7^+$),
112 (12, $\text{M}^+ - \text{C}_7\text{H}_7^+ - \text{CO}_2$), 95 (5, $\text{M}^+ - \text{C}_7\text{H}_7^+ - \text{CO}_2 - \text{NH}_3$), 91 (100, C_7H_7^+), 79 (16, C_6H_7^+), 65 (5, C_5H_5^+).

MS-HR (M^+): ($\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_3$)
ber.: 247.1208
gem.: 247.1215.

N(4-Oxocyclohex-2-enyl)-carbamidsäurebenzylester (54) und N(3-Iod-4-oxocyclohex-2-enyl)-carbamidsäurebenzylester (53) (jeweils racem.)

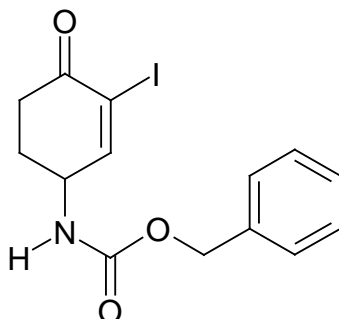


0.22 mL (3.00 mmol) Dimethylsulfoxid in 1 mL wasserfreiem Dichlormethan werden zu einer auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlten Lösung von 0.18 mL (1.50 mmol) Oxalylchlorid in 8 mL wasserfreiem Dichlormethan getropft. Nach halbstündigem Rühren bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ werden bei dieser Temperatur 247 mg (1.00 mmol) cis-N(4-Hydroxycyclohex-2-enyl)-carbamidsäurebenzylester **133** in 7 mL wasserfreiem Dichlormethan zugefügt. Nach weiteren 15 min gibt man 1.44 mL (10.0 mmol) Triethylamin zu und rührt die Reaktionslösung 1 h bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Es werden bei dieser Temperatur 10 mL Wasser und 40 mL Diethylether zugetropft und die separierte wäßrige Phase wird mit 3mal 30 mL Dichlormethan extrahiert. Die kombinierte organische Phase trocknet man mit MgSO_4 , konzentriert im Vakuum und filtriert den Rückstand adsorptiv (Kieselgel, 15 x 2 cm, 150 mL n-Hexan : Ethylacetat = 4 : 1). Rohausb. 233 mg (95 %) 4-(Benzoxycarbonylamino)-2-cyclohexenon **54** als farbloser Feststoff mit $R_f = 0.39$ (n-Hexan-Ethylacetat = 4 : 1). und Schmp. $62\text{ }^{\circ}\text{C}$ nach Umkristallisation mit Ether - n-Hexan.

IR (KBr): $\nu\text{ (cm}^{-1}\text{)}$ = 3440 (m), 2940 (s), 2860 (w), 1720 (vs), 1505 (m), 1465 (w), 1450 (m), 1405 (w), 1340 (m), 1310 (m), 1215 (m), 1150 (m), 1125 (m), 1086 (m), 1060 (m), 1035 (m), 1025 (w), 1005 (w), 980 (m), 845 (w).

MS (70 eV): $m/z\text{ (%)}$: 245 (1, M^+), 201 (3, $\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_3\text{O}^+$), 184 (8, $\text{M}^+ - \text{HCO}^+ - \text{C}_2\text{H}_4$), 129 (5, $\text{M}^+ - \text{C}_5\text{H}_4^+ - \text{C}_4\text{H}_3^+$), 108 (10, $\text{M}^+ - \text{C}_7\text{H}_7^+ - \text{C}_2\text{H}_3\text{O}^+$), 96 (5, $\text{M}^+ - \text{C}_7\text{H}_7^+ - \text{C}_3\text{H}_6\text{O}^+$), 91 (100, C_7H_7^+), 79 (16, C_6H_7^+), 65 (5, C_5H_5^+), 39 (10).

MS-HR (M^+): ($C_{14}H_{15}NO_3$)
ber.: 245.1052
gem.: 245.1041.



Von dem Rohprodukt werden innerhalb 10 min 130 mg (0.50 mmol) N(3-Iod-4-oxocyclohex-2-enyl)-carbamidsäurebenzylester (**54**) in 5 mL Tetrachlormethan : Pyridin (1 : 1, Argon gesättigt) mit 255 mg (2.00 mmol) Iod in 5 mL Tetrachlormethan : Pyridin (1 : 1, Argon gesättigt) bei 0 °C unter einer Argonatmosphäre versetzt. Nach 24 stündigem Rühren bei Raumtemp. läßt man die Reaktionslösung innerhalb 1 h auf Raumtemp. erwärmen, verdünnt mit 50 mL Ether und wäscht sukzessiv mit 2mal 10 mL Wasser, 2mal 5 mL 1N HCl-Lösung, 3mal 10 mL wäßriger 20proz. $Na_2S_2O_3$ -Lösung und extrahiert die kombinierte wäßrige Phase mit 3mal 10 mL Dichlormethan zurück. Die vereinigte organische Phase wird mit $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Den Rückstand reinigt man mittels "Flash"-Säulenchromatographie an Kieselgel (20 x 1.5 cm, n-Hexan-Ethylacetat = 6 : 1). Ausb. 140 mg (75 %) 4-(Benzoxycarbonylamino)-2-iod-2-cyclohexenon **53** als farbloser Feststoff mit R_f = 0.39 (n-Hexan-Ethylacetat = 4 : 1). und Schmp. 62 °C nach Umkristallisation mit Ether - n-Hexan.

IR (KBr): ν (cm^{-1}) = 3600 (m), 3420 (m), 2930 (s), 2860 (w), 1715 (s), 1505 (m), 1450 (w), 1395 (w), 1315 (m), 1235 (m), 1208 (m), 1130 (m), 1086 (m), 1046 (m), 1022 (m), 950 (m), 860 (w).

^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz):

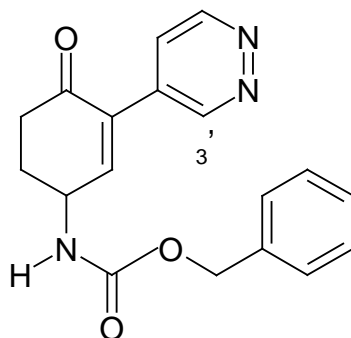
δ = 1.89 (dqu, $J = 4.3$ Hz, $J = 10.0$ Hz, 1H, 5_{ax}-H), 2.27 - 2.38 (m, 1H, $5_{\text{äqu}}\text{-H}$), 2.48 - 2.58 (m, 1H, 6_{ax}-H), 2.72 - 2.78 (m, 1H, $6_{\text{äqu}}\text{-H}$), 4.56 (bs, 1H, 4-H), 4.99 (bs, 1H, N-H), 5.07 (bs, 1H, $-\text{CH}_2\text{Ph}$), 7.23 - 7.33 (m, 5H, Ph-H), 7.57 (bs, 1H, 3-H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz):

δ = 30.11 (t, C-5), 34.42 (t, C-6), 50.53 (d, C-4), 67.31 (t, $-\text{CH}_2\text{Ph}$), 105.17 (s, C-2), 128.11, 128.27, 128.34 (5C, $-\text{Ph-C}$), 135.99 (s, $-\text{Ph-C}$), 155.97 (s, $-\text{C=O}$), 159.05 (d, C-3),

MS (70 eV): m/z (%): 371(27, M^+), 325 (8, $\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_6\text{O}^+$), 280 (100, $\text{M}^+ - \text{C}_7\text{H}_7^+$), 244 (15, $\text{M}^+ - \text{I}$), 236 (15, $\text{M}^+ - \text{C}_7\text{H}_7^+ - \text{CO}_2$), 222 (15, $\text{M}^+ - \text{C}_7\text{H}_7^+ - \text{C}_3\text{H}_6\text{N}^+$), 200 (35, $\text{M}^+ - \text{C}_7\text{H}_7^+ - \text{C}_6\text{H}_6$), 183 (19, $\text{M}^+ - \text{C}_7\text{H}_7^+ - \text{C}_3\text{H}_5^+ - \text{C}_3\text{H}_6\text{N}^+$), 108 (11, $\text{M}^+ - \text{C}_7\text{H}_7^+ - \text{CO}_2 - \text{I}$), 91 (100, C_7H_7^+), 79 (16, C_6H_7^+), 65 (5, C_5H_5^+).

MS-HR (M^+): ($\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{INO}_3$)
 ber.: 371.0018
 gem.: 371.0057.

N(4-Oxo-3-(4'-pyridazinyl)-cyclohex-2-enyl)-carbamidsäurebenzylester (52)

31 mg (60 μmol) Bis(benzonitrilo)-palladium(II)chlorid, 22.8 mg (120 μmol) Kupfer(I)-iodid, 38 mg (120 μmol) Triphenylarsan und 223 mg (0.6 mmol) N(3-Iod-4-oxocyclohex-2-enyl)-carbamidsäurebenzylester (**53**) in 0.5 mL wasserfreiem mit Argon gesättigtem N-Methylpyrrolidin werden unter einer Argonatmosphäre in einem vorgewärmten Temperierbad auf 90 °C erhitzt und mit 236 mg (0.64 mmol) 4-Tributyl-stannylpyridazin (**50**) in 0.5 mL N-Methylpyrrolidin versetzt. Nach dreistündigem Rühren bei 90 °C kühlt man auf Raumtemp. ab und rührt nach Zugabe einer methanolischen KF-Lösung (300 mg KF in 10 mL Methanol) 12 h bei Raumtemp. Die Lösungsmittel werden im Vakuum abdestilliert und der Rückstand mittels "Flash"-Säulenchromatographie an Kieselgel (20 x 1.5 cm, n-Hexan-Ethylacetat = 2 : 1) gereinigt. Ausb. 140 mg (72 %) farbloses Öl **52** mit $R_f = 0.24$ (Ethylacetat).

UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 250 nm (3.04).

IR (Film): ν (cm^{-1}) = 3258 (m), 3065 (m), 2960 (s), 2860 (w), 1724 (vs), 1585 (m), 1560 (m), 1513 (m), 1465 (w), 1455 (m), 1437 (w), 1377 (m), 1349 (m), 1291 (m), 1217 (m), 1176 (m), 1120 (m), 1090 (m), 1069 (m), 1029 (m), 998 (m), 745 (w), 723 (m), 695 (m).

^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz):

δ = 1.90 - 2.38 (m, 2H, 5-H), 2.48 - 2.78 (m, 2H, 6-H) 4.56 (bs, 1H, 4-H), 4.14 (bs, 1H, 4-H), 5.17 (bs, 1H, $-\text{CH}_2\text{Ph}$), 6.92 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, 3-H), 7.23 - 7.33 (m, 5H, Ph-H), 7.98 (bs, 1H, 5'-H), 9.17 (d, $J = 4.7$ Hz 1H, 5'-H), 9.53 (m, 1H, 3'-H).

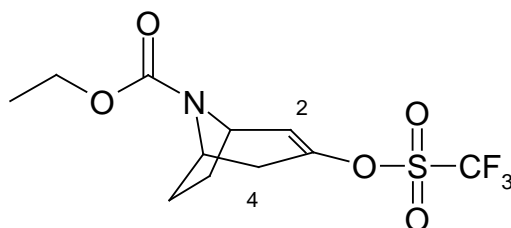
^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz):

δ = 30.28 (t, C-5), 35.65 (t, C-6), 43.13 (d, C-4), 67.31 (t, $-\text{CH}_2\text{Ph}$), 127.69 (d, C-5'), 128.11, 128.27, 128.34 (5C, $-\text{Ph-C}$), 137.91 (s, $-\text{Ph-C}$), 139.67 (s, C-2), 141.75 (s, C-4'), 143.32 (d, C-3), 152.02 (d, C-6'), 152.67 (d, C-3'), 155.97 (s, $-\text{C=O}$), 197.53 (s, $-\text{C=O}$).

MS (70 eV): m/z (%): 323 (2, M^+), 322 (6, M^+-1), 321 (18, M^+-2), 213 (30, $\text{M}^+-2 - \text{CO} - \text{C}_4\text{H}_4^+ - \text{N}_2$) 199 (5, $\text{M}^+ - 2 - \text{C}_2\text{H}_2\text{O} - \text{C}_4\text{H}_4^+ - \text{N}_2$), 187 (8, $\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_4\text{O} - \text{C}_4\text{H}_4^+ - \text{N}_2$), 159 (8, $\text{M}^+ - \text{C}_7\text{H}_7^+ - \text{CO}_2 - \text{N}_2$), 129 (8, $\text{M}^+ - \text{C}_7\text{H}_7^+ - \text{CO}_2 - \text{N}_2 - \text{CH}_4\text{N}^+$), 108 (22), 91 (100, C_7H_7^+), 79 (16, C_6H_7^+), 65 (15, C_5H_5^+), 57 (17, $\text{C}_3\text{H}_7\text{O}^+$), 41 (12, C_3H_5^+).

MS-HR ($\text{M}^+ - 2$): ($\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3$)
ber.: 321.1113
gem.: 321.1105.

3-(Trifluormethansulfonyloxy)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-en-8-carbonsäureethylester **62**



788 mg (4.00 mmol) N-Ethoxycarbonyl-3-tropanon (**37**) in 10 mL wasserfreiem Dimethoxyethan werden innerhalb 20 min zu einer auf -78 °C gekühlten Lösung von 40 mL wasserfreiem Dimethoxyethan und 10 mL (5.00 mmol) 0.5 M Kaliumhexamethyldisilazidlösung in Toluol (Fa. Aldrich) getropft. Nach einstündigem Rühren bei -78 °C werden innerhalb 3 min bei dieser Temperatur 1.90 g (4.80 mmol) N-(5-Chlor-2-pyridyl)triflimid (frisch im Kugelrohr destilliert) in 5 mL wasserfreiem Dimethoxyethan zugefügt; anschließend wird die Reaktionslösung 5 h bei -78 °C gerührt und innerhalb 1 h auf 0 °C erwärmt. Nach Zugabe von 1 mL Wasser und 40 mL Diethylether extrahiert man die wäßrige Phase mit 3mal 10 mL Dichlormethan. Die kombinierte organische Phase trocknet man mit K₂CO₃, konzentriert sie im Vakuum und reinigt den Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel (15 x 2 cm, n-Hexan : Ethylacetat = 4 : 1). Ausb. 1.41 g (89 %) farbloses viskoses Öl **62** mit R_f = 0.62 (n-Hexan-Ethylacetat = 3 : 1).

IR (Film): ν (cm⁻¹) = 2987 (s), 1699 (s), 1408 (m), 1320 (m), 1208 (m), 1139 (s), 1066 (m), 899 (m), 854 (s), 829 (m), 768 (w), 609 (w).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz):

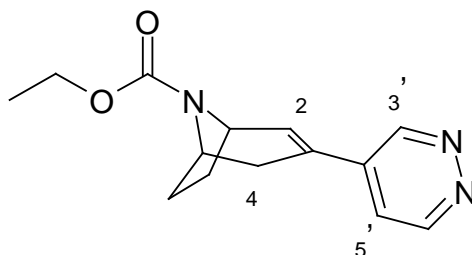
δ = 1.18 (q, ³J = 7.1 Hz, 3H, CH₂CH₃), 1.67 - 1.80 (m, 1H, 6 α -H), 1.97 - 2.15 (m, 3H, 6 β -H, 7-H), 2.16 - 2.27 (m, 1H, 4 α -H), 2.90 - 3.16 (bs, 1H, 4 β -H), 4.12 (q, ³J = 7.1 Hz, 2H, CH₂CH₃), 4.43 - 4.65 (m, 2H, 5-H, 1-H), 6.07 (d, ³J = 4.7 Hz 1H, 2-H),

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz):

δ = 14.6 (q, CH_2CH_3), 29.1 (t, C-6), 34.6 (t, C-7), 36.8 (t, C-4), 51.8 (d, C-5), 51.9 (d, C-1), 61.5 (t, OCH_2), 118.6 (q, $J = 320.4$ Hz, CF_3), 123.3 (d, C-2), 147.2 (s, C-3), 154.1 (s, CO_2Et).

MS (70 eV): m/z (%): 329 (15, M^+), 196 (14, $\text{M}^+ - \text{SO}_2\text{CF}_3$), 168 (25, $\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_4 - \text{SO}_2\text{CF}_3$), 154 (100, $\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_2 - \text{SO}_3\text{CF}_3$), 140 (6), 124 (7), 106 (15, $\text{M}^+ - \text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5 - \text{SO}_3\text{CF}_3$), 96 (27), 82 (29), 69 (39, $\text{C}_4\text{H}_6\text{N}^+$), 55 (11), 41 (15),

MS-HR (M^+): ($\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{NO}_5\text{S}$)
 ber.: 329.0541
 gem.: 329.0544

3-(4'-Pyridazinyl)-9-azabicyclo[3.2.1]oct-3-en-8-carbonsäureethylester 18b

31 mg (60 μmol) Bis(benzonitrilo)-palladium(II)chlorid, 22.8 mg (120 μmol) Kupfer(I)-iodid, 38 mg (120 μmol) Triphenylarsan, 76 mg (1.8 mmol) Lithiumchlorid, 220 mg (0.6 mmol) (1R)-2-(Trifluormethansulfonyloxy)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-en-8-carbonsäureethyl-ester (**62**) in 0.5 mL wasserfreiem mit Argon gesättigtem N-Methylpyrrolidin werden unter einer Argonatmosphäre in einem vorgewärmten Temperierbad auf 90 °C erhitzt und mit 236 mg (0.64 mmol) 4-Tributylstannylpyridazin (**50**) in 0.5 mL N-Methylpyrrolidin versetzt. Nach dreistündigem Rühren bei 90 °C kühlt man auf Raumtemp. ab und rührt nach Zugabe einer methanolischen KF-Lösung (300 mg KF in 10 mL Methanol) 12 h bei Raumtemp. Die Lösungsmittel werden im Vakuum abdestilliert und der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (15 x 2 cm, Ethylacetat : n-Hexan = 2 : 1); Ausb. 128 mg (82 %) farbloses Öl **18 b** mit $R_f = 0.24$ (Ethylacetat).

UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 254 nm (3.06), 355 (2.45).

IR (Film): ν (cm^{-1}) = 2964 (s), 1689 (s), 1582 (m), 1508 (m), 1428 (m), 1383 (m), 1320 (m), 1310 (m), 1170 (m), 1163 (m), 1110 (m), 1020 (m), 985 (m), 864 (w), 810 (w), 770 (w).

^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz):

δ = 1.24 (t, $^3J = 6.9$ Hz, 3H, CH_3), 1.89 - 2.12 (m, 2H, $6\alpha\text{-H}$, $7\alpha\text{-H}$), 2.14 - 2.32 (m, 2H, $6\beta\text{-H}$, $7\beta\text{-H}$), 2.40 - 2.61 (m, 1H, $4\alpha\text{-H}$), 3.25 - 3.45 (m, 1H, $4\beta\text{-H}$), 4.12 (q, $^3J = 6.9$ Hz, 2H, CH_2O), 4.51 - 4.72 (bs, 2H, 1-H, 5-H), 6.82 (bs, 1H, 2-H), 7.28 (dd, dd, $^3J = 5.5$ Hz, $^3J =$

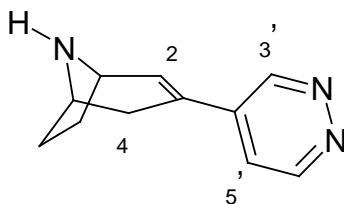
2.3 Hz, 1H, 5'-H), 9.07 (d, d, $^3J = 5.5$ Hz, $^3J = 1.3$ Hz, 1H, 6'-H), 9.14 (m, 1H, 3'-H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz):

δ = 14.74 (q, $\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 28.76, 30.02, 33.84 (t, C-4, C-6, C-7), 51.69 (t, C-5), 53.29 (d, C-1), 61.35 (t, $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{O}$), 120.91 (d, C-2), 128.51 (s, C-5'), 132.07 (s, C - 3), 136.01 (d, C-9), 148.02 (d, C-6'), 151.29 (d, C-3'), 154.31 (s, C=O).

MS (70 eV): m/z (%): 259 (100, M^+), 231 (25, $\text{M}^+ - \text{N}_2$), 202 (25, $\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_6\text{N}^+$), 186 (30, $\text{M}^+ - \text{COOC}_2\text{H}_5$), 170 (35, $\text{M}^+ - \text{H}_2\text{NCOOC}_2\text{H}_5$), 158 (50), 144 (25), 131 (15), 115 (20), 104 (14), 91 (30),

MS-HR (M^+): ($\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$)
ber.: 259.1321
gem.: 259.1311.

3-(4'-Pyridazinyl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-en 18

52 mg (0.2 mmol) (1R)-2-(4'-Pyridazinyl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-en-8-carbonsäureethylester (**18b**) in 1 mL wasserfreiem mit Argon gesättigtem Chloroform werden mit 42 μ L (0.3 mmol) Iodtrimethylsilan versetzt und die Reaktionslösung in einem Bombenrohr 3.5 h bei 80° C gerührt. Nachdem man die Lösung im Vakuum bei Raumtemp. konzentriert hat, fügt man vorsichtig 11 mg (0.2 mmol) Natriummethoxid in 1 mL Methanol zu und konzentriert ein weiteres Mal im Vakuum. Der hellbraune Rückstand wird säulenchromatographisch mehrstufig an Umkehrphasen-Kieselgel gereinigt (ICN RP C-18, 8 x 1 cm, n-Hexan : Methanol = 100 : 0 \rightarrow 1 : 1). Ausb. 22 mg (75 %) leicht gelbliches Öl **18** mit R_f = 0.17 (Dichlormethan : Methanol : konz. Ammoniaklösung = 95 : 15 : 0.1), das mit 14 mg Maleinsäure in Aceton als kristallines leicht gelb gefärbtes Hydrogenmaleat (Schmp. 146-148 °C) ausfällt.

UV (MeOH) λ_{\max} (lg ϵ) = 254 nm (3.11)

IR (KBr): ν (cm⁻¹) = 3218 (s), 2964 (s), 1589 (m), 1559 (w), 1415 (s), 1286 (m), 1120 (m), 1054 (w), 845 (w).

¹H NMR (CD₃OD, 500 MHz):

δ = 1.89 - 1.94 (m, 1H, 6 α -H), 2.08 - 2.18 (m, 1H, 7 α -H), 2.23 - 2.34 (m, 2H, 6 β -H, 7 β -H), 2.64, (d, 1H, ²J = 18.1 Hz, 1H, 4 α -H), 3.08 (dd, 1H, ²J = 18.1 Hz, ³J = 4.5 Hz, 1H, 4 β -H), 4.30 (t, 1H, ³J = 6.4 Hz, 1H, 5-H), 4.39 (t, ³J = 6.3 Hz, 1H, 1-H), 6.82 (d, 1H, J = 5.3 Hz, 1H, 3-H), 7.64 (dd, ³J = 5.3 Hz, ⁴J = 2.3 Hz, 1H, 14-

H), 9.06 (d, $^3J = 5.3$ Hz, 1H, 13-H); 9.08 (s, 1H, 10-H).

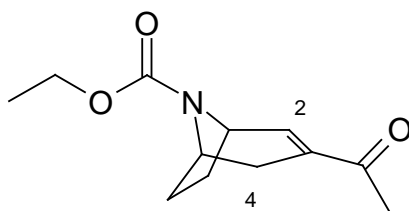
^{13}C NMR (CD_3OD , 125 MHz):

δ = 27.32, 32.24, 33.34 (t, C-4, C-6, C-7), 53.44 (d, C-5), 53.94 (d, C-1), 122.68 (d, C-3), 128.79 (d, C-5'), 133.74 (s, C-9), 136.78 (s, C-3), 147.96 (d, C-6'), 151.39 (d, C-3').

MS (70 eV): m/z (%): 187 (70, M^+), 158 (100, $\text{M}^+ - \text{N}_2 - \text{H}$), 144 (33, $\text{M}^+ - \text{N}_2 - \text{H} - \text{NH}_3$), 140 (25), 131 (12), 120 (9), 115 (17), 104 (20), 91 (6), 80 (5, C_6H_8^+), 68 (19), 51 (24), 44 (45),.

MS-HR (M^+): ($\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_3 + \text{H}$)
ber.: 188.1108
gem.: 188.1111.

3-Acetyl-8-azabicyclo[3.2.1]non-2-en-8-carbonsäureethylester 149



132 mg (0.40 mmol) 3-(Trifluormethansulfonyloxy)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-en-8-carbonsäureethylester (**62**), 90 μL (0.64 mmol) Triethylamin und 0.4 mL (4 mmol) Ethylvinylether in 1 mL wasserfreiem DMSO werden innerhalb 3 min mit 3.5 mg (15 μmol) Palladium(II)-acetat in 1 mL wasserfreiem DMSO versetzt. Die resultierende gelbfarbene Reaktionslösung sättigt man innerhalb 3 min mit Argon und rührt unter einer Argonatmosphäre 3 h bei 65 °C. Nach Abkühlen auf Raumtemp. wird die schwarze Suspension in 15 mL Eiswasser eingetragen und mit 3mal 20 mL Ethylacetat extrahiert. Die kombinierte organische Phase konzentriert man im

Vakuum und gibt den Rückstand auf eine Chromatographiesäule (Kieselgel, 15 x 2 cm, n-Hexan-Ethylacetat = 3 : 1, 500 mL Eluens werden vorher sukzessiv mit 100 mL Wasser-30proz. HBr in Essigsäure = 300 : 1 gewaschen). Die Elutionsgeschwindigkeit wird auf 0.5 mL/min eingestellt und die isolierte Fraktion (ca. 60 mL) mit $R_f = 0.18$ (n-Hexan-Ethylacetat = 4 : 1) im Vakuum konzentriert.

Ausb. 83 mg (90 %) farbloses viskoses Öl **149**

UV (CH_2Cl_2): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 228 nm (3.74).

IR (Film): ν (cm^{-1}) = 2983 (s), 1700 (s), 1672 (s), 1635 (m), 1428 (m), 1383 (m), 1330 (m), 1251 (m), 1222 (m), 1188 (m), 1070 (m), 1020 (m), 984 (m), 894 (w), 769 (w).

^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz):

δ = 1.18 (t, $^3J = 6.9$ Hz, 3H, CH_2CH_3), $\delta = 1.48 - 1.55$ (m, 1H, $6\alpha\text{-H}$), 1.84 - 1.92 (m, 1H, $6\alpha\text{-H}$), 1.94 - 2.03 (m, 1H, $6\beta\text{-H}$), 2.08 - 2.17 (m, 1H, $7\beta\text{-H}$), 2.10 (d, $^2J = 17.9$ Hz, 1H, $4\alpha\text{-H}$), 2.19 (s, 3H, COCH_3), 2.60 (bs, 1H, $4\beta\text{-H}$), 4.04 (q, $^3J = 7.1$ Hz, 2H, CH_2CH_3), 4.39 (bs, 1H, 5-H), 4.52 (bs, 1H, 1-H), 6.97 (bs, 1H, 3-H),

^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz):

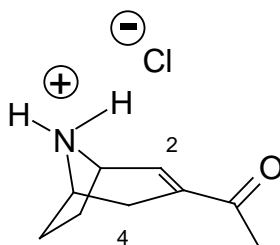
δ = 14.71 (q, CH_2CH_3), 25.16 (q, COCH_3), 29.69, 29.80, 32.76 (t, C-4, C-6, C-7), 51.79 (d, C-5), 52.81 (d, C-1), 61.26 (t, OCH_2), 136.37 (s, C-2), 143.56 (d, C-3), 154.13 (CO_2Et), 198.62 (s, C=O).

MS (70 eV): m/z (%): 223 (82, M^+), 208 (39, $\text{M}^+ - \text{CH}_3$), 194 (20), 180 (17, $\text{M}^+ - \text{H}_3\text{CCO}^+$), 166 (12, $\text{M}^+ - \text{COC}_2\text{H}_5$), 150 (27, $\text{M}^+ - \text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$), 150 (35), 134 (20), 122 (56), 108 (30),

97(36), 83 (31), 69 (48, $C_4H_7N^+$), 57 (74), 43 (100, H_3CCO^+),

MS-HR (M^+): ($C_{12}H_{17}NO_3$)
 ber.: 223.1208
 gem.: 223.1204.

3-Acetyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-enhydrochlorid **150**



91 mg (0.41 mmol) 3-Acetyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-en-8-carbonsäureethylester (**149**) in 0.5 mL wasserfreiem mit Argon gesättigtem Chloroform werden mit 205 μ L (1.51 mmol) frisch destilliertem Iodtrimethylsilan versetzt und die resultierende Reaktionslösung unter einer Argonatmosphäre in einem Bombenrohr 4 h bei 80° C gerührt. Nachdem man die Lösung im Vakuum bei Raumtemp. konzentriert hat, tropft man vorsichtig eine Mischung aus 0.6 mL 2M HCl in Diethylether und 3 mL Methanol innerhalb 4 min bei Raumtemp. zu und konzentriert ein weiteres Mal im Vakuum. Der Rückstand wird säulenchromatographisch 4mal an Umkehrphasen-Kieselgel gereinigt (ICN RP C-18, 20 x 1 cm, 1. THF 2. THF : Methanol : 2M HCl in Diethylether). Ausb. 70 mg (92 %) farbloses Öl **150** mit $R_f = 0.24$ (Streifen) (Dichlormethan : Methanol : konz. Ammoniaklösung = 95 : 5 : 0.1 / Kieselgel).

UV (MeOH) λ_{max} (lg ϵ) = 224 nm (3.66)

IR (KBr): ν (cm^{-1}) = 3504 (s), 2982 (s), 1672 (s), 1629 (m), 1426 (m),
 1383 (m), 1329 (m), 1251 (m), 1221 (m), 1187 (m),
 1108 (m), 1020 (w), 984 (m), 893 (w), 768 (w).

^1H NMR (CD_3OD , 500 MHz)

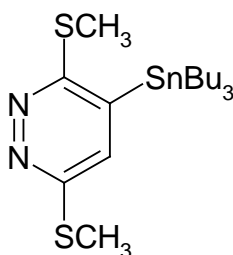
δ = 1.86 - 1.97 (m, 1H, $6\alpha\text{-H}$), 2.08 - 2.18 (m, 1H, $7\alpha\text{-H}$),
2.15 (s, 3H, COCH_3), 2.16 - 2.34 (m, 2H, $6\beta\text{-H}$, $7\beta\text{-H}$),
2.15 (s, 3H, COCH_3), 2.64, (d, 1H, $^2\text{J} = 18.1$ Hz, 1H,
 $4\alpha\text{-H}$), 3.08 (dd, 1H, $^2\text{J} = 18.1$ Hz, $^3\text{J} = 4.5$ Hz, 1H, $4\beta\text{-H}$),
4.30 (t, 1H, $^3\text{J} = 6.4$ Hz, 1H, 5-H), 4.39 (t, $^3\text{J} = 6.3$
Hz, 1H, 1-H), 6.82 (m, 1H, 1H, 3-H).

^{13}C NMR (CD_3OD , 125 MHz):

δ = 24.05 (q, COCH_3), 27.62 (t, C-4), 27.76 (t, C-6), 30.34
(t, C-7), 52.56 (d, C-5), 54.28 (d, C-1), 135.83 (s, C-2),
140.51 (d, C-3), 197.92 (s, C=O).

MS (70 eV): m/z (%): 151 (2, M^+), 149 (12), 128 (20), 108 (44, $\text{M}^+ -$
 H_3CCO^+), 105 (20), 91 (30), 80 (17), 68 (22,
 $\text{C}_4\text{H}_6\text{N}^+$), 53 (9, $\text{C}_3\text{H}_5\text{O}^+$), 43 (100, H_3CCO^+).

MS-HR (M^+): ($\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NO}$)
ber.: 149.0997
gem.: 149.0989

3,6-Bis-methylsulfanyl-4-tributylstannylpyridazin 142

383 mg (2.20 mmol) 3,6-Bis-methylsulfanyl-1,2,4,5-tetrazin (**141**) in 5 mL wasserfreiem mit Argon gesättigtem Toluol werden nach Zugabe von 788 mg (2.50 mmol) Ethinyltributylzinn (**127**) 6 d bei Siedetemp. unter einer Argonatmosphäre gerührt. Anschließend wird im Vakuum konzentriert und der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (15 x 2 cm, Dichlormethan : n-Hexan = 1 : 4). Ausb. 304 mg (30 %) farbloses viskoses Öl **142** mit $R_f = 0.24$.

IR (Film): ν (cm^{-1}) = 2957 (s), 2926 (s), 2871 (m), 2853 (m), 1532 (m), 1464(m), 1417 (w), 1377 (w), 1332 (s), 1310 (m), 1294 (w), 1259 (m), 1154 (s), 1074 (w), 1048 (w), 1022 (m), 961 (w), 896 (w), 875 (w), 693 (w).

^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz):

δ = 0.82 (ps t, $^3J = 7.4$ Hz, 3 x 3H, - $(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$), 1.11 (ps t, $^3J = 8.2$ Hz, 3 x 2H, -Sn- CH_2 -), 1.25 (sext, $^3J = 7.3$ Hz, 3 x 2H, - $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.44 (m, 3 x 2H, - $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.59 (s, 3H, -SCH₃), 2.61 (s, 3H, -SCH₃), 7.06 (m, $^3J^{119}_{\text{Sn}} = 14.8$ Hz, 1H, 5-H).

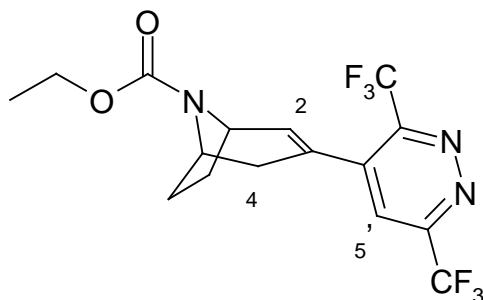
^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz):

δ = 10.48 (q, $^1J_{\text{Sn-C}} = 245.5$ Hz, 3C, -Sn- CH_2 -), 13.10 (q, S(CH_3), 13.61 (q, 3C $(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$), 14.60 (q, S(CH_3), 27.13 (t, $^3J_{\text{Sn-C}} = 62.3$ Hz, 3C, -Sn- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 28.85 (t, $^2J_{\text{Sn-C}} = 20.3$ Hz, 3C, -Sn- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 133.51 (d, C-5), 142.61 (s, C-4), 157.70 (s, C-6), 165.22 (s, C-3).

MS (70 eV): m/z (%): 461 (7, M^+), 442 (17, $M^+ - NH_3 - H_2$), 421 (25, $M^+ - C_3H_7$), 405 (100, $M^+ - C_4H_9$), 375 (5), 291 (17, $^+SnBu_3$), 267 (8), 245 (5), 233 (12, $^+SnBu_2$), 177 (35, ^+SnBu), 167 (34), 146 (10), 121 (12, ^+SnH), 95 (7), 72 (21), 58 (39, C_4H_{10}), 41 (65, C_3H_5).

MS-HR (M^+): ($C_{18}H_{34}N_2S_2$ ^{119}Sn)
 ber.: 462.1185
 gem.: 462.1192.

3-(3',6'-Bis-trifluormethyl-pyridazin-4'-yl)-9-azabicyclo[3.2.1]oct-3-en-8-carbonsäureethylester 144



31 mg (60 μ mol) Bis(benzonitrilo)-palladium(II)chlorid, 22.8 mg (120 μ mol) Kupfer(I)-iodid, 38 mg (120 μ mol) Triphenylarsan, 76 mg (1.8 mmol) Lithiumchlorid, 220 mg (0.6 mmol) (1R)-2-(Trifluormethansulfonyloxy)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-en-8-carbonsäureethylester (**62**) in 0.5 mL wasserfreiem mit Argon gesättigtem N-Methylpyrrolidin werden unter einer Argonatmosphäre in einem vorgewärmten Temperierbad auf 60 °C gebracht und mit 320 mg (0.64 mmol) 3,6-Bis-trifluormethan-4-tributylstannylpyridazin (**140**) in 0.5 mL N-Methylpyrrolidin versetzt. Nach 48 h Rühren bei 90 °C kühlt man auf Raumtemp. ab und rührt nach Zugabe einer methanolischen KF-Lösung (300 mg KF in 10 mL Methanol) 12 h bei Raumtemp. Die Lösungsmittel werden im Vakuum abdestilliert und der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (15 x 2 cm, Ethylacetat : n-Hexan =

1 :1). Ausb. 24 mg (10 %) farbloses Öl **144** mit $R_f = 0.64$ (Ethylacetat : n-Hexan = 1 :1).

UV (MeOH): $\lambda_{\max} (\lg \epsilon) = 250 \text{ nm} (3.06), 315 (2.55)$.

IR (Film): $\nu (\text{cm}^{-1}) = 2922 (\text{s}), 2855 (\text{s}), 1705 (\text{s}), 1466 (\text{m}), 1383 (\text{m}), 1325 (\text{m}), 1229 (\text{m}), 1191 (\text{m}), 1171 (\text{m}), 1108 (\text{m}), 1021 (\text{m}), 972 (\text{m}), 921 (\text{w}), 880 (\text{w}), 765 (\text{w}), 672 (\text{w})$.

^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): 2 Konformere, Verhältnis A : B = 4 : 3

$\delta = 1.21 (\text{m}, 3\text{H}, \text{CH}_2\text{CH}_3), 1.48 - 1.85 (\text{m}, 2\text{H}, 6\alpha\text{-H}, 7\alpha\text{-H}), 1.92 - 2.13 (\text{m}, 2\text{H}, 6\beta\text{-H}, 7\beta\text{-H}), 2.12 - 2.29 (\text{m}, 1\text{H}, 4\alpha\text{-H}), 2.87 - 3.06 (\text{m}, 1\text{H}, 4\beta\text{-H}), 4.04 - 4.17 (\text{m}, 2\text{H}, \text{CH}_2\text{CH}_3), 4.39 - 4.59 (\text{m}, 2\text{H}, 1\text{-H}, 5\text{-H}), 6.03 (\text{bs}, 0.6\text{H}, 3\text{-H}), 6.10 (\text{bs}, 0.4\text{H}, 3\text{-H}), 7.26 (\text{s}, 0.6\text{H}, 5'\text{-H}), 7.61 (\text{s}, 0.4\text{H}, 5'\text{-H})$.

^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz):

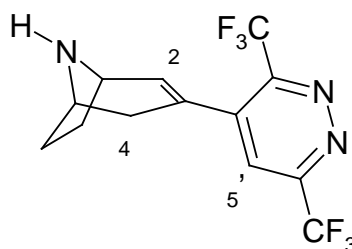
$\delta = 14.71 (\text{q}, \text{CH}_2\text{CH}_3), 29.00, 34.27, 37.86 (\text{t}, \text{C-4}, \text{C-6}, \text{C-7}), 51.89 (\text{d}, \text{C-5}), 53.11 (\text{d}, \text{C-1}), 61.46 (\text{t}, \text{OCH}_2), 120.85 (\text{q}, {}^1J_{\text{C,F}} = 275.5 \text{ Hz}, \text{CF}_3 - 6'), 121.45 (\text{q}, {}^1J_{\text{C,F}} = 276.5 \text{ Hz}, \text{CF}_3 - 3'), 123.08 (\text{d}, \text{C-5}'), 128.70 (\text{d}, \text{C-2}), 136.31 (\text{s}, \text{C-3}), 147.56 (\text{s}, \text{C-4}'), 150.92 (\text{q}, {}^2J_{\text{C,F}} = 33.6 \text{ Hz}, \text{C-13}), 153.30 (\text{q}, {}^2J_{\text{C,F}} = 35.5 \text{ Hz}, \text{C-10}), 154.30 (\text{CO}_2\text{Et})$.

MS (70 eV): m/z (%): 395 (10, M^+), 223 (14, $\text{M}^+ - \text{N}_2 - \text{COOC}_2\text{H}_5 - \text{CF}_3 - \text{H}_2$), 208 (8, $\text{M}^+ - \text{N}_2 - \text{NCOOC}_2\text{H}_5 - \text{H} - \text{CF}_3 - \text{H}_2$), 191 (8), 177 (5), 165 (8), 151 (15), 140 (17, $\text{M}^+ - \text{N}_2 -$

NCOOC₂H₅ -CF₃ -CF₃ -H₂), 123 (25), 111 (34), 97 (50), 83 (55), 69 (62), 57 (100), 43 (60).

MS-HR (M⁺): (C₁₆H₁₅ F₆N₃O₂)
 ber.: 395.1068
 gem.: 395.1076

3-(3',6'-Bis-trifluormethyl-pyridazin-4'-yl)-9-azabicyclo[3.2.1]oct-3-en 145



20 mg (50 µmol) 3-(3',6'-Bis-trifluormethyl-pyridazin-4'-yl)-9-azabicyclo[3.2.1]oct-3-en-8-carbonsäureethylester (**144**) in 0.2 mL wasserfreiem mit Argon gesättigtem Chloroform werden mit 21 µL (151 µmol) frisch destilliertem Iodtrimethylsilan versetzt und die resultierende Reaktionslösung unter einer Argonatmosphäre in einem Bombenrohr 4 h bei 80° C gerührt. Nachdem man die Lösung im Vakuum bei Raumtemp. konzentriert hat, fügt man vorsichtig 11 mg (0.2 mmol) Natriummethoxid in 1 mL Methanol zu und konzentriert ein weiteres Mal im Vakuum. Der hellbraune Rückstand wird säulenchromatographisch mehrstufig an Umkehrphasen-Kieselgel gereinigt (ICN RP C-18, 8 x 1 cm, n-Hexan : Methanol = 100 : 0 → 1 : 1); Ausb. 13 mg (82 %) farbloses Öl **145** mit R_f = 0.74 (Streifen) (Dichlormethan : Methanol : konz. Ammoniaklösung = 95 : 5 : 0.1 / Kieselgel).

IR (KBr): ν (cm⁻¹) = 3413 (s), 2928 (s), 1582 (s), 1633 (m), 1472 (m),
 1363 (m), 1212 (m), 1099 (m), 1028 (m), 931 (m), 837 (w), 734 (m).

UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 250 nm (3.06), 315 (2.55).

^1H NMR (CD_3OD , 500 MHz):

δ = 1.92 - 2.29 (m, 2H, 6 α -H, 7 α -H), 2.36 (ps qu, $J \approx 11.1$ Hz, 2H, 6 β -H, 7 β -H) 4 α -H), 2.55 (d, $^2J = 18.3$ Hz, 1H, 4 α -H), 3.12 (bd, $^2J = 18.3$ Hz, 1H, 4 β -H), 4.32 (bs, 1H, 5-H), 4.41 (q, $J = 4.8$ Hz, 1H, 1-H), 6.21 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H, 3-H), 8.15 (s, 1H, 5'-H).

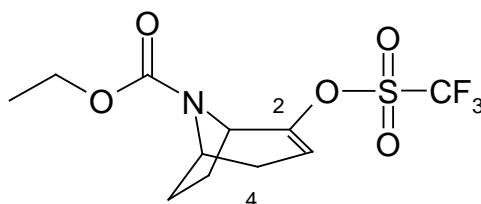
^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz):

δ = 28.91, 31.91, 33.60 (t, C-4, C-6, C-7), 52.89 (d, C-5), 53.64 (d, C-1), 120.055 (q, $^1J_{\text{C,F}} = 275.5$ Hz, CF_3 -6'), 121.52 (q, $^1J_{\text{C,F}} = 276.5$ Hz, CF_3 -3'), 123.08 (d, C-5'), 128.70 (d, C-2), 136.31 (s, C-3), 147.94 (s, C-4'), 149.96 (q, $^2J_{\text{C,F}} = 33.6$ Hz, C-6'), . 151.33 (q, $^2J_{\text{C,F}} = 35.5$ Hz, C-3').

MS (70 eV): m/z (%): 323 (14, M^+), 322 (18, $\text{M}^+ - 1$), 251 (4, $\text{M}^+ - \text{CF}_3 - \text{H}_2$), 191 (15, $\text{M}^+ - \text{CF}_3 - \text{H}_2 - \text{CF}_3$), 179 (10), 167 (12, $\text{M}^+ - \text{CF}_3 - \text{C}_2\text{H}_2 - \text{CF}_3$), 149 (25, $\text{M}^+ - \text{CF}_3 - \text{C}_2\text{H}_2 - \text{CF}_3 - \text{C}_2\text{H}_3\text{NH}_2$), 125 (15), 111 (26), 97 (50), 83 (35), 71 (52), 57 (79), 43 (100).

MS-HR (M^+): ($\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{F}_6\text{N}_3$)
ber.: 323.0857
gem.: 323.0866.

(1R)-2-(Trifluormethansulfonyloxy)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-en-8-carbonsäureethylester **63**



788 mg (4.00 mmol) (1R)-2-Oxo-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carbonsäureethylester (**60**) in 10 mL wasserfreiem Dimethoxyethan werden innerhalb 20 min zu einer auf -78 °C gekühlten Lösung von 927 mg (5.00 mmol) Kaliumhexamethyldisilazid in 40 mL wasserfreiem Dimethoxyethan getropft (alternativ 10 mL (5.00 mmol) 0.5 M Kaliumhexamethyldisilazidlösung in Toluol der Fa. Aldrich). Nach 30 min Rühren bei -78 °C werden 1.32 g (5.00 mmol) [18]-Krone-6 in 5 mL wasserfreiem Dimethoxyethan und nach weiteren 20 min Rühren innerhalb 3 min bei dieser Temperatur 1.90 g (4.80 mmol) N-(5-Chlor-2-pyridyl)triflimid (frisch im Kugelrohr destilliert) in 5 mL wasserfreiem Dimethoxyethan zugefügt. Anschließend wird die Reaktionslösung 5 h bei -78 °C gerührt und innerhalb 1 h auf 0 °C erwärmt. Nach Zugabe von 1 mL Wasser und 40 mL Diethylether extrahiert man die wäßrige Phase mit 3mal 10 mL Dichlormethan. Die kombinierte organische Phase trocknet man mit K₂CO₃, konzentriert sie im Vakuum und reinigt den Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel (15 x 2 cm, n-Hexan : Ethylacetat = 4 : 1). Ausb. 1.49 g (94 %) farbloses viskoses Öl **63** mit R_f = 0.39 (n-Hexan-Ethylacetat = 4 : 1).

spez. Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -29.7$ (c = 1.1, abs. CHCl₃).

IR (Film): ν (cm⁻¹) = 2987 (s), 1712 (s), 1421 (m), 1318 (m), 1208 (m), 1143 (m), 1066 (m), 1022 (m), 936 (m), 889 (w), 829 (w), 768 (w), 615 (w).

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz):

δ = 1.18 (q, CH₂CH₃), 1.63 (bs, 1H, 6 α -H), 1.90 (d, ²J = 17.4 Hz 1H, 7 α -H), 2.05 (bs, 1H, 4 α -H), 2.13 - 2.22 (m, 2H, 6 β -H, 7 β -H), 4 α -H), 2.82 (bs, 1H, 4 β -H),

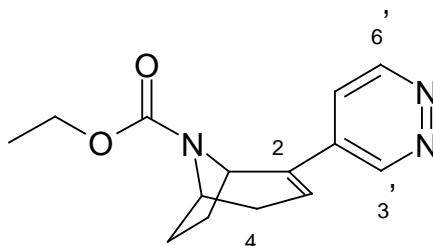
4.08 (q, $^3J = 6.9$ Hz 2H, CH_2CH_3), 4.28 - 4.37 (m, 2H, 5-H, 1-H), 5.48 - 5.51 (m, 1H, 3-H),

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz):

δ = 14.47 (q, CH_2CH_3), 29.13 (t, C-4), 31.91 (t, C-6), 34.44 (t, C-7), 51.47 (d, C-5), 55.63 (d, C-1), 61.55 (t, OCH_2), 113.89 (d, C-3), 118.41 (q, $J = 319.5$ Hz, CF_3), 151.08 (s, C-2), 154.28 (CO_2Et).

MS (70 eV): m/z (%): 329 (15, M^+), 196 (14, $M^+ - SO_2CF_3$), 154 (100, $M^+ - C_2H_4 - SO_2CF_3$), 164 (25, $M^+ - SO_2CF_3 - OC_2H_5$), 140 (6), 124 (7), 106 (15), 96 (27), 82 (29), 69 (39, $C_4H_6N^+$), 55 (11), 41 (15).

MS-HR (M^+): ($C_{11}H_{15}F_3NO_5S$)
ber.: 329.0541
gem.: 329.0544

(1R)-2-(4'-Pyridazinyl)-9-azabicyclo[3.2.1]oct-2-en-8-carbonsäureethylester 17b

15.5 mg (30 μ mol) Bis(Benzonitrilo)-palladium(II)chlorid, 11.4 mg (60 μ mol) Kupfer(I)-iodid, 19 mg (60 μ mol) Triphenylarsan, 38 mg (0.9 mmol) Lithiumchlorid, 110 mg (0.3 mmol) (1R)-2-(Trifluormethansulfonyloxy)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-en-8-carbonsäureethylester (**63**) in 0.5 mL wasserfreiem mit Argon gesättigtem N-Methylpyrrolidin werden unter einer Argonatmosphäre in einem vorgewärmten Temperierbad auf 90 °C erhitzt und mit 118 mg (0.32 mmol) 4-Tributylstannylpyridazin (**50**) in 0.5 mL N-Methylpyrrolidin versetzt. Nach dreistündigem Rühren bei 90 °C kühlt man auf Raumtemp. ab und rührt nach Zugabe einer methanolischen KF-Lösung (300 mg KF in 10 mL Methanol) 12 h bei Raumtemp. Die Lösungsmittel werden im Vakuum abdestilliert und der Rückstand mittels „Flash“-Säulenchromatographie an Kieselgel (15 x 2 cm, Ethylacetat) gereinigt. Ausb. 64 mg (82 %) farbloses Öl **17b** mit $R_f = 0.26$

UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 255 nm (3.08), 355 (2.45).

spez. Drehung: $[\alpha]_D^{20}$ = -52.7 (c = 0.1, abs. CH₂Cl₂).

IR (Film): ν (cm⁻¹) = 2957 (s), 1686 (s), 1580 (m), 1506 (m), 1425 (m), 1381 (m), 1325 (m), 1311 (m), 1111 (m), 1163 (m), 1110 (m), 1030 (m), 981 (m), 864 (w), 810 (w), 770 (w).

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz):

δ = 1.20 (t, ³J = 6.9 Hz, 3H, CH₃), 1.70 (s, 1H, 6 α -H), 1.85 - 1.97 (m, 1H, 7 α -H), 2.03 (dd, ³J = 15.9 Hz, ³J =

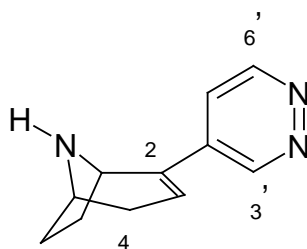
4.0 Hz, 1H, 4 α -H), 2.08 - 2.29 (m, 2H, 6 β -H, 7 α -H), 2.90 (bs, 1H, 4 α -H), 4.06 (q, 3J = 6.9 Hz, 2H, CH₂O), 4.41 (bs, 1H, 5-H), 4.76 (bs, 1H, 5-H), 6.13 (t, 3J = 3.5 Hz, 1H, 3-H), 7.31 (bs, 1H, 5'-H), 9.09 (d, 3J = 5.5 Hz, 1H, 6'-H), 9.14 (dd, 3J = 1.1 Hz, 3J = 2.3 Hz, 1H, 3'-H).

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz):

δ = 14.62 (q, CH₃), 26.76, 29.6, 33.84 (t, C-4, C-7, C-8), 51.94 (t, C-5), 54.29 (d, C-1), 61.31 (t, CH₂O), 120.91 (d, C-3), 128.51 (s, C-5'), 132.07 (s, C-2), 136.01 (d, C-4'), 148.17 (d, C-6'), 151.23 (d, C-3'), 154.51 (s, C=O).

MS (70 eV): m/z (%): 259 (100, M⁺), 231 (25, M⁺ - N₂), 202 (25, M⁺ - C₃H₆N⁺), 186 (30, M⁺ - COOC₂H₅), 170 (35, M⁺ - H₂NCOOC₂H₅), 158 (50), 144 (25), 131 (15), 115 (20), 104 (14), 91 (30),

MS-HR (M⁺): (C₁₄H₁₇N₃O₂)
ber.: 259.1321
gem.: 259.1320.

(1R)-2-(4'-Pyridazinyl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-en 17

52 mg (0.2 mmol) (1R)-2-(4'-Pyridazinyl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-en-8-carbonsäureethylester (**63**) in 1 mL wasserfreiem mit Argon gesättigtem Chloroform werden mit 42 µL (0.3 mmol) Iodtrimethylsilan versetzt und die Reaktionslösung in einem Bombenrohr 3.5 h bei 80° C gerührt. Nachdem man die Lösung im Vakuum bei Raumtemp. konzentriert hat, fügt man vorsichtig 11 mg (0.2 mmol) Natriummethoxid in 1 mL Methanol zu und konzentriert ein weiteres Mal im Vakuum. Der hellbraune Rückstand wird säulenchromatographisch mehrstufig an Umkehrphasen-Kieselgel gereinigt (ICN RP C-18, 8 x 1 cm, n-Hexan : Methanol = 100 : 0 → 1 : 1). Ausb. 11 mg (75 %) leicht gelbliches Öl **17** mit $R_f = 0.17$ (Dichlormethan : Methanol : konz. Ammoniaklösung = 95 : 15 : 0.1).

UV (MeOH) $\lambda_{\max} (\lg \epsilon)$ = 252 nm (3.11), 352 (2.49)

spez. Drehung: $[\alpha]_D^{20}$ = -18.5 ($c = 0.1$, abs. Methanol).

IR (Film): $\nu (\text{cm}^{-1})$ = 3218 (s), 2964 (s), 1589 (m), 1559 (w), 1405 (s), 1286 (m), 1120 (m), 1074 (w), 845 (w).

^1H NMR (CD_3OD , 500 MHz):

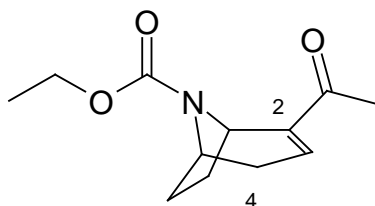
δ = 1.93 - 2.0 (m, 1H, 6 α -H), 2.24 - 2.31 (m, 1H, 7 α -H),
2.37 - 2.45 (m, 2H, 6 β -H, 7 β -H), 2.48 - 2.52 (m, 1H,
4 α -H), 3.04 (d, 1H, 3J = 20.4 Hz, 1H, 4 β -H), 4.26 (t,
1H, 3J = 5.9 Hz, 1H, 5-H), 4.81 (d, 3J = 5.3 Hz, 1H, 1-
H), 6.62 (t, 1H, 3J = 5.3 Hz, 1H, 3-H), 7.75 (dd, 3J =
5.5 Hz, 4J = 3.4 Hz, 1H, 5'-H), 9.14 (dd, 3J = 5.5 Hz,
 5J = 1.1 Hz, 1H, 6'-H); 9.34 (dd, 4J = 2.5 Hz, 5J = 1.1
Hz, 1H, 3'-H).

^{13}C NMR (CD_3OD , 125 MHz):

δ = 30.46, 35.84, 36.34 (t, C-4, C-6, C-7), 52.44 (d, C-5),
54.74 (d, C-1), 120.52 (d, C-3), 126.91 (d, C-14),
136.47 (s, C-9), 139.72 (d, C-1), 148.01 (d, C-13),
151.19 (d, C-10).

MS (70 eV): m/z (%): 187 (70, M^+), 158 (100, $\text{M}^+ - \text{N}_2 - \text{H}$), 144 (33, $\text{M}^+ - \text{N}_2$
- H - NH_3), 140 (25), 131 (12), 120 (9), 115 (17), 104
(20), 91 (6), 80 (5, C_6H_8^+), 68 (19), 51 (24), 44 (45),.

MS-HR (M^+): ($\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_3 + \text{H}$)
ber.: 188.1188
gem.: 188.1160.

(1R)-2-Acetyl-8-azabicyclo[3.2.1]non-2-en-8-carbonsäureethylester 158

132 mg (0.40 mmol) (1R)-2-(Trifluormethansulfonyloxy)-8-azabicyclo[3.2.1]non-2-en-8-carbonsäureethylester (**63**), 90 μ L (0.64 mmol) Triethylamin und 0.4 mL (4 mmol) Ethylvinylether in 1 mL wasserfreiem DMSO werden innerhalb 3 min mit 3.5 mg (15 μ mol) Palladium(II)-acetat in 1 mL wasserfreiem DMSO versetzt. Die resultierende gelbfarbene Reaktionslösung sättigt man innerhalb 3 min mit Argon und rührt unter einer Argonatmosphäre 3 h bei 65 °C. Nach Abkühlen auf Raumtemp. wird die schwarze Suspension in 15 mL Eiswasser eingetragen und mit 3mal 20 mL Ethylacetat extrahiert. Die kombinierte organische Phase konzentriert man im Vakuum und gibt den Rückstand auf eine Chromatographiesäule (Kieselgel, 15 x 2 cm, n-Hexan-Ethylacetat = 3 : 1, 500 mL Eluens werden vorher sukzessiv mit 100 mL Wasser-30proz. HBr in Essigsäure = 300 : 1 gewaschen). Die Elutionsgeschwindigkeit wird auf 0.5 mL/min eingestellt und die isolierte Fraktion (ca. 60 mL) mit R_f = 0.18 (n-Hexan-Ethylacetat = 4 : 1) im Vakuum konzentriert.

Ausb. 83 mg (90 %) farbloses viskoses Öl **158**

UV (CH_2Cl_2): λ_{max} (lg ϵ) = 230 nm (3.78).

spez. Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = -110.4 (c = 0.13, abs. CHCl_3).

IR (Film): ν (cm^{-1}) = 2978 (s), 1701 (s), 1666 (s), 1633 (m), 1420 (m), 1383 (m), 1330 (m), 1258 (m), 1232 (m), 1106 (m), 1028 (m), 931 (m), 837 (w), 768 (w).

^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz):

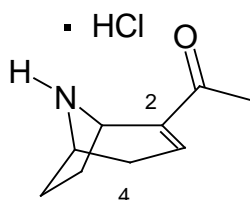
δ = 1.18 (q, CH_2CH_3), δ = 1.48 - 1.55 (m, 1H, $6\alpha\text{-H}$), 1.75 (d, $^2J = 9.5$ Hz, $^3J = 2.5$ Hz 1H, $7\alpha\text{-H}$), 1.98 - 2.03 (m, 2H, $6\beta\text{-H}$, $7\beta\text{-H}$), 2.05 - 2.13 (m, 1H, $4\alpha\text{-H}$), 2.20 (s, 3H, COCH_3), 2.86 (bs, 1H, $4\beta\text{-H}$), 4.04 (q, $^3J = 6.9$ Hz 2H, CH_2CH_3), 4.37 (bs, 1H, 5-H), 4.92 (d, $^3J = 5.9$ Hz 1H, 1-H), 6.59 (s, 1H, 3-H),

^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz):

δ = 14.65 (q, CH_2CH_3), 24.88 (q, COCH_3), 29.66 (t, C-4), 34.71 (t, C-6), 35.16 (t, C-7), 51.41 (d, C-5), 51.83 (d, C-1), 61.05 (t, OCH_2), 137.40 (s, C-2), 145.32 (d, C-3), 154.93 (CO_2Et), 196.42 (s, C=O).

MS (70 eV): m/z (%): 223 (100, M^+), 208 (49, $\text{M}^+ - \text{CH}_3$), 194 (20, $\text{M}^+ - \text{N}_2 - \text{H}$), 180 (17, $\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_6$), 166 (12, $\text{M}^+ - \text{COC}_2\text{H}_5$), 150 (27,), $\text{M}^+ - \text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$, 150 (35), 134 (20), 122 (65), 108 (30), 91 (16), 80 (21), 68 (16, $\text{C}_4\text{H}_6\text{N}^+$), 53 (5), 43 (100, H_3CCO^+),

MS-HR (M^+): ($\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_3$)
ber.: 223.1208
gem.: 223.1207.

(1R)-2-Acetyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-enhydrochlorid 86

91 mg (0.41 mmol) (1R)-2-Acetyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-en-8-carbonsäureethyl-ester (**158**) in 0.5 mL wasserfreiem mit Argon gesättigtem Chloroform werden mit 205 μ L (1.51 mmol) frisch destilliertem Iodtrimethylsilan versetzt und die resultierende Reaktionslösung unter einer Argonatmosphäre in einem Bombenrohr 4 h bei 80° C gerührt. Nachdem man die Lösung im Vakuum bei Raumtemp. konzentriert hat, tropft man vorsichtig eine Mischung aus 0.6 mL 2M HCl in Diethylether und 3 mL Methanol innerhalb 4 min bei Raumtemp. zu und konzentriert ein weiteres Mal im Vakuum. Der Rückstand wird säulenchromatographisch 4mal an Umkehrphasen-Kieselgel gereinigt (ICN RP C-18, 20 x 1 cm, 1. THF 2. THF : Methanol : 2M HCl in Diethylether). Ausb. 70 mg (92 %) farblose Kristalle **86** mit Schmp. 150 °C und $R_f = 0.24$ (Streifen) (Dichlormethan : Methanol : konz. Ammoniaklösung = 95 : 5 : 0.1 / Kieselgel).

UV (MeOH) $\lambda_{\max} (\lg \epsilon) = 224 \text{ nm} (3.66)$

spez. Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -66.7$ ($c = 0.25$, abs. Methanol).

IR (KBr): $\nu (\text{cm}^{-1}) = 3413 \text{ (s)}, 2925 \text{ (s)}, 1662 \text{ (s)}, 1633 \text{ (m)}, 1423 \text{ (m)}, 1383 \text{ (m)}, 1330 \text{ (m)}, 1258 \text{ (m)}, 1232 \text{ (m)}, 1111 \text{ (m)}, 1028 \text{ (m)}, 931 \text{ (m)}, 837 \text{ (w)}, 768 \text{ (w)}.$

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 500 MHz)

$\delta = 1.86 - 1.93 \text{ (m, 1H, } 6\alpha\text{-H)}, 2.06 - 2.12 \text{ (m, 1H, } 7\alpha\text{-H)}, 2.16 - 2.23 \text{ (m, 1H, } 6\beta\text{-H)}, 2.24 - 2.32 \text{ (m, 1H, } 7\beta\text{-H)},$

2.33 (s, 3H, COCH_3), 2.49 (dd, 1H, $^2J = 20.4$ Hz, $^3J = 4.6$ Hz 1H, 4 α -H), 2.99 (dd, 1H, $^2J = 20.4$ Hz, $^3J = 2.5$ Hz 1H, 4 β -H), 3.29 - 3.31 (m, 2H, NH_2^+), 4.20 (bt, $^3J = 6.2$ Hz 1H, 5-H), 4.73 (d, $^3J = 6.0$ Hz 1H, 1-H), 4.20 (t, $^3J = 3.4$ Hz 1H, 3-H).

^{13}C NMR (CD_3OD , 125 MHz):

δ = 23.69 (t, C-4), 27.62 (q, COCH_3), 32.61 (t, C-6), 33.21 (t, C-7), 52.12 (d, C-5), 53.21 (d, C-1), 136.83 (s, C-2), 139.55 (d, C-3), 195.70 (s, C=O).

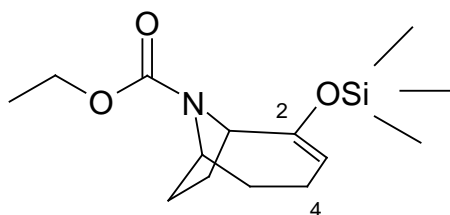
MS (70 eV): m/z (%): 151 (4, M^+), 149 (5), 128 (20), (44, $\text{M}^+ - \text{C}_8\text{H}_{12}\text{N}^+$),
105 (20), 94 (30), 82 (17), 68 (22, $\text{C}_4\text{H}_6\text{N}^+$), 57 (50,
 $\text{C}_3\text{H}_5\text{O}^+$), 43 (24, H_3CCO^+).

MS-HR ($\text{M}^+ - 2$): ($\text{C}_9\text{H}_9\text{NO}$)

ber.: 237.1365

gem.: 237.1371.

(1R)-2-Trimethylsilyloxy -9-azabicyclo[4.2.1]non-2-en-9-carbonsäureethylester
175



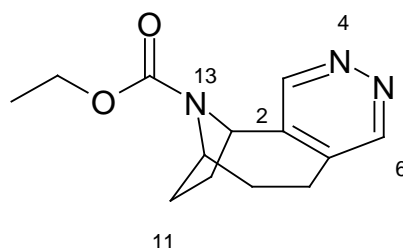
3.2 mL (6.4 mmol) 2.0 M Trimethylaluminiumlösung in n-Hexan werden in 50 mL wasserfreiem Dichlormethan unter einer Argonatmosphäre auf -78 °C gekühlt und innerhalb 5 min mit 985 mg (5.00 mmol) (1R)-2-Oxo-tropan-8-carbonsäureethylester (**60**) in 15 mL wasserfreiem Dichlormethan versetzt. Nach Zugabe von 3.2 mL (6.4 mmol) 2.0 M Trimethylsilyldiazomethanolösung in n-Hexan erwärmt man die Reaktionslösung innerhalb 15 h auf Raumtemp, verdünnt mit 120 mL n-Pentan, tropft innerhalb 5 min bei 0 °C 12 mL 10proz. auf 0-5 °C gekühlte NaHCO₃ - Lösung zu und rührt 5 min. Die wäßrige Phase wird mit 2mal 10 mL Dichlormethan extrahiert, die kombinierte organische Phase nacheinander rasch mit 10 mL 5proz. auf 0-5 °C gekühlte NaHCO₃ - Lösung und 10 mL ges. auf 0-5 °C gekühlte NaCl - Lösung gewaschen und mit MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen der Lösungsmittel reinigt man den fahlgelben Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel (10 x 3.5 cm, n-Hexan : Ethylacetat : Triethylamin = 6 : 3 : 0.1). Ausb. 1.33 g (94 %) farbloses viskoses Öl mit R_f = 0.50 (n-Hexan : Ethylacetat : Triethylamin = 6 : 3 : 0.1). Wegen der Labilität des Produkts wurde auf eine weitergehende Charakterisierung verzichtet und das Rohprodukt gleich umgesetzt.

IR (Film): ν (cm⁻¹) = 2960 (s), 1705 (s), 1650 (s), 1464 (s).

MS (70 eV): m/z (%): 283 (70, M⁺), 211 (100).

MS-HR (M⁺): (C₁₄H₂₅NO₃Si)
 ber.: 283.1603
 gem.: 283.1599.

(1R)-4,5,13-Triazatricyclo[8.2.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-13-carbonsäure-ethylester **66**



283 mg (1.0 mmol) (1R)-2-Trimethylsilyloxy -9-azabicyclo[4.2.1]non-2-en-9-carbonsäureethylester (**175**) werden mit 82 mg (1.0 mmol) Tetrazin in 15 mL wasserfreiem Toluol unter einer Argonatmosphäre 60 h bei Siedetemp. umgesetzt. Nach Destillation des Lösungsmittels reinigt man den Rückstand mit Hilfe der „Flash“-Säulenchromatographie an Kieselgel (20 x 1.5 cm, Ethylacetat). Ausb. 112 mg (45 %) leicht gelbliches Öl mit $R_f = 0.22$ (Ethylacetat), das innerhalb 7 d bei 5 °C kristallisiert. Der Feststoff wird mit n-Hexan : Ethylacetat = 1 : 1 umkristallisiert; Ausb. 77 mg (31 %) gelbliche Nadeln **66** mit Schmp. 104-106 °C.

UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 207 nm (3.67), 245 (3.09).

spez. Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +1.1$ (c = 0.36, abs. Methanol).

IR (KBr): ν (cm⁻¹) = 3039 (w), 2988 (s), 2929 (m), 1690 (s), 1576 (s), 1477 (m), 1382 (m), 1339 (m), 1315 (m), 1293 (m), 1268 (m), 1254 (m), 1228 (m), 1189 (w), 1169 (m), 1140 (w), 1110 (m), 955 (w), 775 (w).

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): 2 Rotamere, Verhältnis A : B = 2 : 1

δ = 1.05 (t, ³J = 6.9 Hz, 2H, CH₃), 1.13 (t, ³J = 6.9 Hz, 1.6H, CH₃), 1.72 - 1.92 (m, 4H, 9-H, 11 α -H, 12 α -H), 2.13-2.19 (m, 1H, 11 β -H), 2.49 - 2.61 (m, 1H, 12 β -H), 2.70 - 2.78 (m, 1H, 8 β -H), 3.04 (dt, ³J = 3.8 Hz, ³J = 13.1 Hz, 1H, 8 α -H), 3.89 (q, ³J = 6.9 Hz, 0.66H,

CH_2O), 3.98 (q, $^3J = 6.9$ Hz, 1.33H, CH_2O), 4.49 (t, $^3J = 3.8$ Hz, 0.33H, 10-H), 4.54 (t, $^3J = 3.8$ Hz, 0.66H, 10-H), 4.83 (d, $^3J = 9.6$ Hz, 0.66H, 1-H), 4.92 (d, $^3J = 9.5$ Hz, 0.33H, 1-H), 8.83 - 8.97 (m, 2H, 3-H, 6-H).

^{13}C NMR (CD_3OD , 125 MHz):

Rotamer A

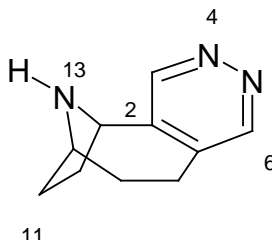
δ = 14.62 (q, $\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 24.42 (t, C-9), 29.12, 31.16 (t, C-11, C-12), 32.24 (t, C-8), 56.69 (t, $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{O}$), 57.79 (d, C-10), 61.21 (d, C-1), 141.51 (s, C-3), 145.31 (s, C-2), 149.53 (d, C-6), 151.20 (d, C-3), 153.80 (s, C=O).

Rotamer B

δ = 14.62 (q, $\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 24.52 (t, C-9), 29.32, 31.26 (t, C-11, C-12), 32.04 (t, C-8), 56.49 (t, $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{O}$), 57.79 (d, C-10), 61.21 (d, C-1), 139.80 (s, C-3), 144.71 (s, C-2), 149.23 (d, C-6), 151.00 (d, C-3), 153.80 (s, C=O).

MS (70 eV): m/z (%): 247 (100, M^+), 245 (40, $\text{M}^+ - 2$), 217 (25, $\text{M}^+ - \text{N}_2 - 2$), 202 (30, $\text{M}^+ - \text{OC}_2\text{H}_5$), 184 (35, $\text{M}^+ - \text{COOC}_2\text{H}_5$), 172 (35), 159 (40), 145 (25), 131 (15), 115 (20), 91 (30), 82 (17), 77 (22), 65 (17), 59 (24).

MS-HR (M^+): ($\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$)
 ber.: 247.1321
 gem.: 247.1339.

(1R)-4,5,13-Triazatricyclo[8.2.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien 21

Methode A:

3 mL 37proz. Salzsäure sättigt man innerhalb 10 min mit Argon, fügt 70 mg (0.28 mmol) (1R)-4,5,13-Triazatricyclo[8.2.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-13-carbonsäure-ethylester (**66**) in 0.5 mL wasserfreiem Dioxan hinzu und rührt unter einer Argon-atmosphäre 20 h bei Siedetemp. Nach Abkühlen auf Raumtemp. wird die Reaktionslösung mit 2 mL Wasser (Argon gesättigt) versetzt und im Vakuum bei Raumtemp. konzentriert. Der Rückstand wird adsorptiv filtriert (Aluminiumoxid, basisch, Akt. I, 15 x 1 cm, Methanol) und das Eluat konzentriert. Die weitere Reinigung erfolgt mit Hilfe der „Flash“-Säulenchromatographie an Kieselgel (15 x 2 cm, Dichlormethan : Methanol : konz. Ammoniaklösung = 95 : 15 : 0.1). Ausb. 24 mg (49 %) leicht gelbliches Öl **21** mit $R_f = 0.19$ (Streifen) (Dichlormethan : Methanol : konz. Ammoniaklösung = 95 : 15 : 0.1).

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz):

δ = 1.65 - 1.91 (m, 4H, 5-H, 11 α -H, 12 α -H), 2.13-2.19 (m, 1H, 11 β -H) 2.62 - 2.83 (m, 2H, 8 β -H, 12 β -H), 2.94 - 3.06 (m, 1H, 8 α -H), 3.88 - 3.91 (m, 1H, 10-H), 4.33 (dd, ³J_{1,8 α} = 2.3 Hz, ³J_{1,8 β} = 9.4 Hz, 1H, 1-H), 8.83 (s, 1H, 6-H), 8.88 (s, 1H, 3-H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz):

$$\delta = 28.5, 29.6, 31.4, 32.1 \text{ (t, C-11, C-12, C-9, C-8), } 58.4 \text{ (d, C-10), } 59.9 \text{ (d, C-1), } 138.9 \text{ (s, C-3), } 145.0 \text{ (s, C-2), } 149.6 \text{ (d, C-6), } 152.80 \text{ (d, C-3).}$$

Methode B:

49 mg (0.20 mmol) (1R)-4,5,13-Triazatricyclo[8.2.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-13-carbonsäureethylester (**66**) in 1 mL wasserfreiem mit Argon gesättigtem Chloroform werden mit 34 μL (0.25 mmol) Iodtrimethylsilan versetzt und die resultierende Reaktionslösung in einem Bombenrohr unter einer Argonatmosphäre 4 h bei 80° C gerührt. Nachdem man die Lösung im Vakuum bei Raumtemp. konzentriert hat, fügt man vorsichtig eine Lösung aus 0.2 mL (0.4 mmol) 2M HCl in Diethylether und 2 mL Methanol zu und konzentriert ein weiteres Mal im Vakuum. Der hellbraune Rückstand wird säulenchromatographisch an Umkehrphasen-Kieselgel (ICN RP C-18, 12 x 1.5 cm, THF : Methanol = 100 : 0 \rightarrow 9 : 1) gereinigt. Ausb. 34 mg (81 %) viskoses hygroskopisches Hydrochlorid mit $R_f = 0.19$ (Streifen) (Dichlormethan : Methanol : konz. Ammoniaklösung = 95 : 15 : 0.1).

UV (MeOH) λ_{max} (lg ϵ) = 252 nm (3.01).

spez. Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +38.6^\circ$ (c = 0.14, abs. Methanol).

IR (Film): ν (cm^{-1}) = 2961 (s), 1578 (m), 1559 (w), 1471 (m), 1437 (m), 1352 (m), 1297 (m), 1236 (m), 1204 (m), 1167 (m), 1080 (w), 1022 (w), 845 (w).

^1H NMR (CD_3OD , 500 MHz):

$$\delta = 1.93 - 2.08 \text{ (m, 1H, } 9\alpha\text{-H), } 2.14 - 2.46 \text{ (m, 4H, } 11\alpha\text{-H, } 12\alpha\text{-H, } 9\beta\text{-H, } 11\beta\text{-H), } 2.65 - 2.78 \text{ (m, 1H, } 12\beta\text{-H), } 2.95 - 3.08 \text{ (m, 1H, } 8\beta\text{-H), } 3.24 - 3.35 \text{ (m, 1H, } 8\alpha\text{-H), } 4.35 - 4.45 \text{ (m, 1H, } 10\text{-H), } 5.03 \text{ (dd, } {}^3J_{1,8\beta} = 9.6 \text{ Hz, } {}^3J_{1,8\alpha} = 2.6 \text{ Hz, 1H, 1-H), } 9.16 \text{ (s, 1H, 6-H); } 9.17 \text{ (s, 1H, 3-H).}$$

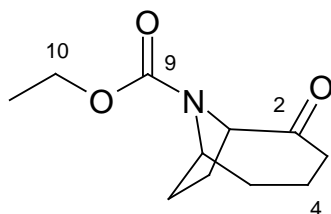
^{13}C NMR (CD_3OD , 125 MHz):

δ = 27.12, 28.52, 30.46, 31.34 (t, C-11, C-12, C-9, C-8),
60.59 (d, C-10), 62.31 (d, C-1), 139.4 (s, C-3), 141.5
(s, C-2), 150.6 (d, C-6), 152.9 (d, C-3).

MS (70 eV): m/z (%): 175 (50, M^+), 147 (22, $\text{M}^+ - \text{N}_2$), 132 (22), 127 (35),
118 (12), 83 (15), 78 (17), 68 (70), 59 (65), 55 (42),
51 (24), 41 (100).

MS-HR (M^+): ($\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_3$)
ber.: 175.1109
gem.: 175.1130.

(1R)-2-Oxo-9-azabicyclo[4.2.1]non-2-en-9-carbonsäureethylester **61**



611 mg (2.16 mmol) (1R)-2-Trimethylsilyloxy-9-azabicyclo[4.2.1]non-2-en-9-carbonsäureethylester (**175**) in 20 mL wäßriger 70proz. Trifluoressigsäure sättigt man innerhalb 5 min mit Argon und rührt unter einer Argonatmosphäre 3 h bei 50 °C. Anschließend konzentriert man im Vakuum, löst den Rückstand in 20 ml Dichlormethan, wäscht mit 2mal 5 mL ges. NaHCO_3 -Lösung und trocknet mit MgSO_4 . Das Lösungsmittel wird abdestilliert und das Konzentrat mit Hilfe der "Flash"-Säulenchromatographie an Kieselgel (15 x 2 cm, n-Hexan : Ethylacetat = 2 : 1) gereinigt. Ausb. 433 mg (94 %) farbloses viskoses Öl **61** mit R_f = 0.38 (n-Hexan-Ethylacetat = 2.5 : 1).

spez. Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -23.1$ ($c = 0.01$, abs. CHCl_3).

IR (Film): ν (cm^{-1}) = 2958 (s), 1699 (s), 1529 (w), 1423 (s), 1385 (m), 1325 (w), 1209 (m), 1109 (s), 1038 (m), 956 (m), 926 (m), 885 (w), 770 (w), 682 (w).

^1H NMR (CD_3OD , 500 MHz): 2 Konformere, Verhältnis A : B = 2 : 1

δ = 1.16 (t, $^3J = 7.0$ Hz, 2H, 12-H), 1.23 (t, $^3J = 7.0$ Hz, 1H, 12-H), 1.48 - 1.75 (m, 4H, 7 α -H, 5 α -H, 4-H), 1.78 - 1.96 (m, 1H, 8 α -H), 2.05 - 2.14 (m, 2H, 5 β -H, 7 β -H), 2.15 - 2.37 (m, 2H, 8 β -H, 3 β -H), 2.48 (dt, 1H, $^3J = 2.5$ Hz, $^3J = 12.6$ Hz, 3 α -H), 4.09 (q, $^3J = 7.0$ Hz, 1.33H, 11-H), 4.14 (q, $^3J = 7.0$ Hz, 0.66H, 11-H), 4.29 (dd, 0.66H, $^3J = 10.3$ Hz, $^3J = 1.4$ Hz, 6-H), 4.39 (dd, 0.33H, $^3J = 10.3$ Hz, $^3J = 1.4$ Hz, 6-H), 4.46 (bd, 0.33H, $^3J = 11.2$ Hz, 1-H), 4.54 (bd, 0.66H, $^3J = 11.2$ Hz, 1-H).

^{13}C NMR (CD_3OD , 125 MHz):

Konformer A

δ = 14.72 (q, C-12), 19.20, 26.52, 30.11, 32.84, 41.73 (t, C-3, C-4, C-5, C-7, C-8), 56.89 (d, C-6), 61.39 (t, C-11), 64.61 (d, C-1), 154.00 (s, C=O, C-10), 215.02 (s, C=O, C-2).

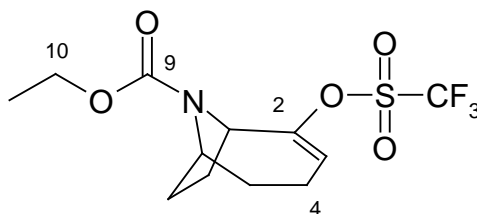
Konformer B

δ = 14.72 (q, C-12), 19.10, 27.12, 29.61, 33.94, 41.73 (t, C-3, C-4, C-5, C-7, C-8), 56.30 (d, C-6), 61.39 (t, C-11), 64.81 (d, C-1), 154.10 (s, C=O, C-10), 215.22 (s, C=O, C-2).

MS (70 eV): m/z (%): 211 (96, M^+), 183 (100, $M^+ - C_2H_4$), 166 (25), 154 (78), 138 (60, $M^+ - CO_2 - C_2H_4$), 120 (15), 110 (65), 96 (33), 82 (47), 68 (44, $C_4H_6N^+$).

MS-HR (M^+): ($C_{11}H_{17}NO_3$)
ber.: 211.1208
gem.: 211.1207.

(1R)-2-(Trifluormethansulfonyloxy)-9-azabicyclo[4.2.1]non-2-en-9-carbonsäureethylester **64**



211 mg (1.00 mmol) (1R)-2-Oxo-9-azabicyclo[4.2.1]non-2-en-9-carbonsäureethylester (**61**) in 10 mL wasserfreiem Dimethoxyethan werden innerhalb 20 min zu einer auf -78 °C gekühlten Lösung von 204 mg (1.10 mmol) Kaliumhexamethyldisilazid (alternativ können auch 2.20 mL (1.10 mmol) 0.5 M Kaliumhexamethyldisilazidlösung in Toluol der Fa. Aldrich verwendet werden) in 10 mL wasserfreiem Dimethoxyethan und 2 mL wasserfreiem Hexamethylphosphorsäuretriamid getropft. Nach einstündigem Rühren bei -78 °C werden innerhalb 3 min bei dieser Temperatur 392 mg (1.00 mmol) N-(5-Chlor-2-pyridyl)triflimid (frisch im Kugelrohr destilliert) in 5 mL wasserfreiem Dimethoxyethan zugefügt; anschließend wird die Reaktionslösung 3 h bei -78 °C gerührt und innerhalb 1 h auf Raumtemp. erwärmt. Nach Zugabe von 5 mL Wasser extrahiert man die wäßrige Phase mit 3mal 10 mL Dichlormethan. Die kombinierte organische Phase trocknet man mit K_2CO_3 , konzentriert sie im Vakuum und reinigt den fahlgelben Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel (15 x 2 cm, n-Hexan : Ethylacetat = 2 : 1). Ausb. 257 mg (74 %) farbloses viskoses Öl **64** mit R_f = 0.59 (n-Hexan-Ethylacetat = 2.5 : 1).

spez. Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +28.2$ (c = 0.28, abs. CHCl_3).

IR (Film): ν (cm^{-1}) = 2958 (s), 1709 (s), 1418 (m), 1330 (m), 1209 (m), 1143 (m), 1066 (m), 1022 (m), 936 (m), 889 (w), 829 (w), 768 (w), 615 (w).

^1H NMR (CD_3OD , 500 MHz): 2 Konformere, Verhältnis A : B = 2 : 1

δ = 1.19 (t, $^3J = 7.0$ Hz, 3H, 12-H), 1.54 - 1.78 (m, 3H, 5 α -H, 7 α -H, 8 α -H), 1.95 - 2.25 (m, 5H, 5 β -H, 7 β -H, 8 β -H, 4-H), 4.09 (q, $^3J = 7.0$ Hz, 2H, 11-H), 4.34 (bs, 0.33H, 6-H), 4.40 (bs, 0.66H, 6-H), 4.50 (d, 0.66H, $^3J = 8.0$ Hz, 1-H), 4.60 (d, 0.33H, $^3J = 8.0$ Hz, 1-H), 5.72 (t, $^3J = 6.1$ Hz, 1H, 3-H).

^{13}C NMR (CD_3OD , 125 MHz):

Konformer A

δ = 14.72 (q, C-12), 19.80, 28.02, 30.71, 30.84 (t, C-4, C-5, C-7, C-8), 55.29 (d, C-6), 58.49 (t, C-11), 61.51 (d, C-1), 118.41 (q, $J = 319.5$ Hz, CF_3), 120.81 (d, C-3), 153.60 (s, C-2). 154.00 (s, C=O, C-10).

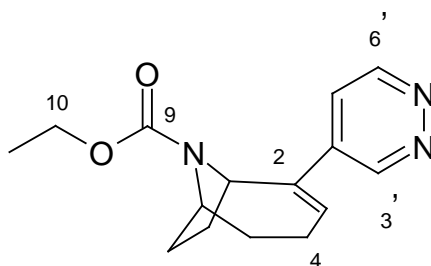
Konformer B

δ = 14.82 (q, C-12), 19.80, 29.22, 29.91, 31.94 (t, C-4, C-5, C-7, C-8), 54.89 (d, C-6), 58.69 (t, C-11), 61.51 (d, C-1), 118.41 (q, $J = 319.5$ Hz, CF_3), 120.61 (d, C-3), 153.80 (s, C-2). 154.00 (s, C=O, C-10).

MS (70 eV): m/z (%): 343 (5, M^+), 210 (100, $\text{M}^+ - \text{SO}_2\text{CF}_3$), 182 (17, $\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_4 - \text{SO}_2\text{CF}_3$), 164 (25, $\text{M}^+ - \text{SO}_2\text{CF}_3 - \text{OC}_2\text{H}_5$), 138 (60, $\text{M}^+ - \text{SO}_2\text{CF}_3 - \text{CO}_2 - \text{C}_2\text{H}_4$), 120 (25), 110 (15), 96 (14), 82 (17), 68 (65, $\text{C}_4\text{H}_6\text{N}^+$), 55 (21), 41 (65),

MS-HR (M^+): ($\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{NO}_3\text{S}$)
ber.: 343.0701

gem.: 343.0692

(1R)-2-(4'-Pyridazinyl)-9-azabicyclo[4.2.1]non-2-en-9-carbonsäureethylester 16b

38.3 mg (100 μmol) Bis(Benzonitrilo)-palladium(II)chlorid, 38.0 mg (200 μmol) Kupferiodid, 63.3 mg (200 μmol) Triphenylarsan, 127 mg (3.00 mmol) Lithiumchlorid, 343 mg (1.00 mmol) (1R)-2-(Trifluormethansulfonyloxy)-9-azabicyclo[4.2.1]non-2-en-9-carbonsäureethylester (**64**) in 1 mL wasserfreiem mit Argon gesättigtem Dimethylformamid werden unter einer Argonatmosphäre in einem vorgewärmten Temperierbad auf 75 °C gebracht und mit 400 mg (1.04 mmol) 4-Tributylstannylpyridazin (**50**) versetzt. Nach dreistündigem Rühren bei 75°C kühlt man auf Raumtemp. ab und rührt nach Zugabe einer methanolischen KF-Lösung (300 mg KF in 10 mL Methanol) 12 h bei Raumtemp. Die Lösungsmittel werden im Vakuum abdestilliert und der Rückstand mittels „Flash“-Säulenchromatographie an Kieselgel (15 x 2 cm, Ethylacetat) gereinigt.

Ausb. 243 mg (89 %) farbloses Öl **16b** mit $R_f = 0.13$

UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 262 nm (3.13), 355 (2.57).

spez. Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -53$ (c = 0.2, abs. CH_2Cl_2).

IR (Film): ν (cm^{-1}) = 3043 (w), 2930 (s), 1696 (s), 1578 (m), 1425 (m), 1381 (m), 1325 (m), 1111 (m), 1126 (m), 845 (w).

^1H NMR (CD_3OD , 500 MHz): 2 Konformere, Verhältnis A : B = 4 : 3

δ = 1.07 (t, 3J = 6.9 Hz, 1.4H, CH_3), 1.19 (t, 3J = 6.9 Hz, 1.6H, CH_3), 1.60 - 2.46 (m, 8H, 5-H, 7-H, 4-H, 8-H), 4.04 (q, 3J = 6.9 Hz, 0.92H, CH_2O), 4.11 (q, 3J = 6.9 Hz, 1.08H, CH_2O), 4.43-4.47 (m, 0.56H, 6-H), 4.50 (t, 3J = 3.9 Hz, 0.44H, 6-H), 4.79 (t, 3J = 2.1 Hz, 1H, 1-H),), 6.08 (t, 3J = 5.5 Hz, 0.44H, 3-H),), 6.13 (t, 3J = 6.0 Hz, 0.56H, 3-H), 7.37-7.38 (m, 0.44H, 5'-H), 7.83 - 7.86 (m, 0.56H, 5'-H), 9.02 - 9.04 (m, 1H, 6'-H), 9.12 - 9.16 (m, 1H, 3'-H).

^{13}C NMR (CD_3OD , 125 MHz):

Konformer A

δ = 14.82 (q, \underline{CH}_3), 24.42 (t, C-5), 29.12, 31.16 (t, C-7, C-8), 32.24 (t, C-4), 56.49 (t, \underline{CH}_2O), 57.79 (d, C-6), 61.21 (d, C-1), 123.41 (d, C-3), 139.91, 141.51 (C-2, C-5'), 145.31 (d, C-4'), 149.53 (d, C-6'), 151.20 (d, C-3'), 153.80 (s, C=O).

Konformer B

δ = 14.62 (q, \underline{CH}_3), 24.52 (t, C-5), 29.32, 31.26 (t, C-7, C-8), 32.04 (t, C-4), 56.49 (t, \underline{CH}_2O), 57.79 (d, C-6), 61.21 (d, C-1), 122.11 (d, C-3), 134.11, 139.80 (s, C-2, C-4'), 144.71 (d, C-5'), 149.23 (d, C-6'), 151.00 (d, C-3'), 153.80 (s, C=O).

MS (70 eV):

m/z (%): 273 (100, M^+), 245 (40, $M^+ - N_2$), 217 (25, $M^+ - C_3H_6N^+$), 200 (30, $M^+ - COOC_2H_5$), 184 (35, $M^+ - H_2NCOOC_2H_5$), 172 (35), 159 (40), 145 (25), 131 (15), 115 (20), 91 (30), 82 (17), 77 (22), 65 (17), 59 (24).

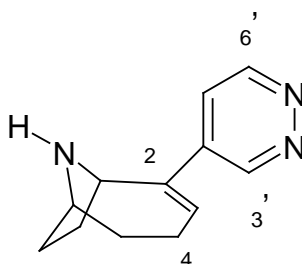
MS-HR (M^+):

($C_{15}H_{19}N_3O_2$)

ber.: 273.1477

gem.: 273.1474.

(1R)-2-(4'-PyridazinyI)-9-azabicyclo[4.2.1]non-2-en 16



20 mg (73 μmol) (1R)-2-(4'-Pyridazinyl)-9-azabicyclo[4.2.1]non-2-ene-9-carbonsäureethylester (**16b**) in 1 mL wasserfreiem mit Argon gesättigtem Chloroform werden mit 14 μL (19 mg, 95 μmol) Iodtrimethylsilan versetzt und die resultierende leicht braun gefärbte Reaktionslösung in einem Bombenrohr 3.5 h bei 80° C gerührt. Nachdem man die Lösung im Vakuum bei Raumtemp. konzentriert hat, fügt man vorsichtig 4.0 mg (73 μmol) Natriummethoxid in 1 mL Methanol zu und konzentriert ein weiteres Mal im Vakuum. Der hellbraune Rückstand wird mehrstufig säulenchromatographisch gereinigt an :

1. Umkehrphasen-Kieselgel (ICN RP C-18, 8 x 1 cm, n-Hexan : Methanol = 100 : 0 \rightarrow 1 : 1)
2. Aluminiumoxid (neutral, Akt. I , 15 x 1 cm , a) Dichlormethan : n-Hexan = 1 :1 und
b) Dichlormethan : 2N NH_3 in Ethanol = 2 : 1).

Ausb. 11 mg (75 %) leicht gelbliches Öl **16** mit $R_f = 0.17$ (Dichlormethan : Methanol : konz. Ammoniaklösung = 95 : 15 : 0.1).

UV (MeOH) λ_{max} (lg ϵ) = 252 nm (3.11), 352 (2.49)

spez. Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = +20.8° (c = 0.1, abs. Methanol).

IR (Film): ν (cm^{-1}) = 3218 (s), 2964 (s), 1589 (m), 1559 (w), 1405 (s),
1286 (m), 1120 (m), 1074 (w), 845 (w).

^1H NMR (CD_3OD , 500 MHz):

δ = 1.93 - 2.04 (m, 2H, 5 α -H, 7 α -H), 2.17-2.24 (m, 1H, 8 α -H), 2.25- 2.37 (m, 2H, 5 β -H, 7 β -H), 2.58 -2.77 (m, 3H, 4-H, 8 β -H), 4.34 (bs, 1H, 6-H), 4.77 (d, $^3J_{1,8\beta} = 8.6$ Hz, 1H, 1-H), 6.69 -6.72 (m, 1H, 3-H), 7.74 (dd,

$^3J = 5.5$ Hz, $^5J = 1.1$ Hz, 1H, 5'-H), 9.14 (dd, $^3J = 5.5$ Hz, $^5J = 1.1$ Hz, 1H, 6'-H); 9.34 (dd, $^4J = 2.5$ Hz, $^5J = 1.1$ Hz, 1H, 3'-H).

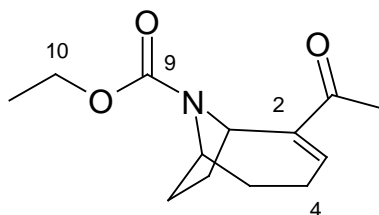
^{13}C NMR (CD_3OD , 125 MHz):

δ = 25.12 (t, C-5), 29.52, 30.46 (t, C-7, C-8), 32.34 (t, C-4),
 , 59.59 (d, C-6), 61.31 (d, C-1), 125.21 (d, C-3),
 139.91, 141.51 (s, C-2, C-4'), 141.91 (d, C-5'),
 150.63 (d, C-6'), 152.90 (d, C-3').

MS (70 eV): m/z (%): 201 (70, M^+), 172 (100, $\text{M}^+ - \text{N}_2 - \text{H}$), 155 (33, $\text{M}^+ - \text{N}_2 - \text{H} - \text{NH}_3$), 140 (25), 107 (20), 94 (60, $\text{C}_6\text{H}_8\text{N}^+$), 80 (15, C_6H_8^+), 65 (12), 51 (24).

MS-HR (M^+): ($\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_3$)
 ber.: 201.1265
 gem.: 201.1253.

(1R)-2-Acetyl-9-azabicyclo[4.2.1]non-2-en-9-carbonsäureethylester 181



135 mg (0.39 mmol) (1R)-2-(Trifluormethansulfonyloxy)-9-azabicyclo[4.2.1]non-2-en-9-carbonsäureethylester (**64**), 90 μL (0.64 mmol) Triethylamin und 0.4 mL (4 mmol) Ethylvinylether in 1 mL wasserfreiem DMSO werden innerhalb 3 min mit 3.5 mg (15 μmol) Palladium(II)-acetat in 1 mL wasserfreiem DMSO versetzt. Die resultierende gelbfarbene Reaktionslösung sättigt man innerhalb 3 min mit Argon und rührt unter

einer Argonatmosphäre 3 h bei 65 °C. Nach Abkühlen auf Raumtemp. wird die schwarze Suspension in 15 mL Eiswasser eingetragen und mit 3mal 20 mL Ethylacetat extrahiert. Die kombinierte organische Phase konzentriert man im Vakuum und gibt den Rückstand auf eine Chromatographiesäule (Kieselgel, 15 x 2 cm, n-Hexan-Ethylacetat = 3 : 1, 500 mL Eluens werden vorher sukzessiv mit 100 mL Wasser-30proz. HBr in Essigsäure = 300 : 1 gewaschen). Die Elutionsgeschwindigkeit wird auf 0.5 mL/min eingestellt und die isolierte Fraktion (ca. 60 mL) mit $R_f = 0.18$ (n-Hexan-Ethylacetat = 3 : 1) im Vakuum konzentriert.

Ausb. 82.5 mg (87 %) farbloses viskoses Öl **181**.

UV (CH₂Cl₂): $\lambda_{\max}(\lg \epsilon) = 230 \text{ nm (3.94)}$.

spez. Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +55.9$ (c = 0.16, abs. CHCl₃).

IR (Film): $\nu \text{ (cm}^{-1}\text{)} = 2932 \text{ (s)}, 1702 \text{ (s)}, 1666 \text{ (s)}, 1633 \text{ (m)}, 1423 \text{ (m)}, 1383 \text{ (m)}, 1330 \text{ (m)}, 1258 \text{ (m)}, 1232 \text{ (m)}, 1111 \text{ (m)}, 1028 \text{ (m)}, 931 \text{ (m)}, 837 \text{ (w)}, 768 \text{ (w)}$.

¹H NMR (CD₃OD, 500 MHz): 2 Konformere, Verhältnis A : B = 2 : 1

$\delta = 1.10 \text{ (t, } ^3J = 7.0 \text{ Hz, 1H, 12-H)}, 1.18 \text{ (t, } ^3J = 7.0 \text{ Hz, 2H, 12-H)}, 1.55 - 1.67 \text{ (m, 3H, 5}\alpha\text{-H, 7}\alpha\text{-H, 8}\alpha\text{-H)}, 1.96 - 2.15 \text{ (m, 2H, 5}\beta\text{-H, 7}\beta\text{-H)}, 1.97 - 2.29 \text{ (m, 1H, 8}\beta\text{-H)}, 2.22 \text{ (s, 3H, 14-H)}, 2.34 - 2.42 \text{ (m, 2H, 4-H)}, 3.99 \text{ (q, } ^3J = 7.0 \text{ Hz, 1.33H, 12-H)}, 4.04 \text{ (q, } ^3J = 7.0 \text{ Hz, 0.66H, 12-H)}, 4.29 - 4.34 \text{ (bs, 0.33H, 6-H)}, 4.38 - 4.42 \text{ (m, 0.66H, 6-H)}, 5.16 \text{ (t, } ^3J_{1,8\beta} = 9.0 \text{ Hz, 1H, 1-H)}, 6.77 \text{ (t, } ^3J = 5.8 \text{ Hz, 1H, 3-H)}$.

¹³C NMR (CD₃OD, 125 MHz): Konformer A

$\delta = 14.62 \text{ (q, C-12)}, 24.22 \text{ (t, C-14)}, 25.41 \text{ (t, C-5)}, 28.62, 30.66 \text{ (t, C-7, C-8)}, 31.64 \text{ (t, C-4)}, 53.09 \text{ (d, C-6)}, 55.89 \text{ (t, C-12)}, 60.81 \text{ (d, C-1)}, 142.41 \text{ (d, C-3)}$,

149.51 (s, C-2), 153.80 (s, C=O, C-10), 197.80 (s, C=O, C-13).

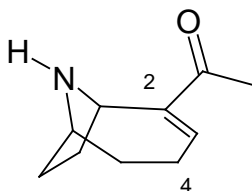
Konformer B

δ = 14.82 (q, C-12), 24.22 (t, C-14), 25.61 (t, C-5), 29.32, 30.96 (t, C-7, C-8), 32.14 (t, C-4), 54.29 (d, C-6), 55.29 (t, C-12), 60.81 (d, C-1), 141.51 (d, C-3), 148.61 (s, C-2), 153.80 (s, C=O, C-10), 197.80 (s, C=O, C-13).

MS (70 eV): m/z (%): 237 (100, M^+), 222 (25, $M^+ - CH_3$), 208 (20, $M^+ - N_2 - H$), 191 (33, $M^+ - H_2O - C_2H_4$), 164 (60, $M^+ - COOC_2H_5$), 149 (75), 140 (45), 122 (44, $M^+ - C_8H_{12}N^+$), 105 (20), 94 (30, $M^+ - C_5H_4NO^+$), 82 (17), 68 (22, $C_4H_6N^+$), 57 (50, $C_3H_5O^+$), 43 (24, H_3CCO^+),

MS-HR (M^+): ($C_{13}H_{19}NO_3$)
ber.: 237.1365
gem.: 237.1371.

(1R)-2-Acetyl-9-azabicyclo[4.2.1]non-2-en 5



73 mg (0.3 μ mol) (1R)-2-Acetyl-9-azabicyclo[4.2.1]non-2-en-9-carbonsäureethyl-ester (**181**) in 1 mL wasserfreiem mit Argon gesättigtem Chloroform werden mit 140 μ L (200 mg, 1.00 mmol) frisch destilliertem Iodtrimethylsilan versetzt und die

resultierende Reaktionslösung unter einer Argonatmosphäre in einem Bombenrohr 4 h bei 80° C gerührt. Nachdem man die Lösung im Vakuum bei Raumtemp. konzentriert hat, fügt man vorsichtig 81 mg (1.5 mmol) Natriummethoxid in 4 mL Methanol zu und konzentriert ein weiteres Mal im Vakuum. Der Rückstand wird säulenchromatographisch mehrstufig an Kieselgel gereinigt (10 x 2 cm) :

1. Dichlormethan : n-Hexan = 4 : 1 (100 mL)
2. Dichlormethan : Methanol = 9 : 1 (100 mL)
3. Dichlormethan : Methanol : konz. Ammoniaklösung = 95 : 15 : 0.1.

Ausb. 44 mg (89 %) farbloses viskoses Öl **5** mit $R_f = 0.07$ (Streifen)(Dichlormethan : Methanol : konz. Ammoniaklösung = 95 : 15 : 0.1).

spez. Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +41.0$ ($c = 0.20$, abs. Ethanol [Lit.¹⁰²: $+43.2$ ($c = 0.676$, abs. Ethanol)]).

Die gemessenen ^1H und ^{13}C NMR-Daten stimmen mit denen in der Literatur¹⁰² beschriebenen ^1H und ^{13}C NMR-Daten vollständig überein:

^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz):

$\delta = 1.6 - 2.2$ (m, 6H, 5-H, 7-H, 8-H), 2.26 (s, 3H, COCH_3),
2.4 - 2.5 (m, 2H, 4-H), 3.74 (m, 1H, 6-H), 4.62 (m,
1H, 1-H), 6.85 (m, 1H, 3-H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz):

$\delta = 25.0$ (q, COCH_3), 25.0, 30.3, 32.9, 33.4 (t, C-4, C-5, C-7, C-8), 54.2 (d, C-6), 57.8 (d, C-1), 143.2 (d, C-3), 152.3 (s, C-2), 198.6 (s, C=O).

- 1 McDonald, I.A.; Vernier, J.-M.; Cosford, N.; Corey-Naeve, J.; *Current Pharmaceutical Design* **1996**, 2, 357-366.
- 2 Holladay, M.W.; Dart, M.J.; Lynch, J.K.; *J. Med. Chem.* **1997**, 40, 4168-4194.
- 3 Lin, N.-H.; Meyer, M.D.; *Exp. Opin. Ther. Patents* **1998**, 8, 991-1015.
- 4 Sullivan, J.P.; Bannon, A.W.; *CNS Drug Reviews* **1996**, 2, 21-39.
- 5 Breese, C.R.; Marks, M.J.; Logel, J.; Adams, C.E.; Sullivan, B.; Collins, A.C.; Leonard, S.; *J. Pharmacol. Ther.* **1997**, 282, 7-13.
- 6 Decker, M.W.; Meyer, M.D.; *Biochemical Pharmacology* **1999**, 58, 917-923.
- 7 Bannon, A.W.; Decker, M.W.; Curzon, P.; Donnelly-Roberts, D.; Puttfarcken, P.; Bitner, R.S.; Diaz, A.; Dickenson, A.H.; Porsolt, R.D.; Williams, M.; Arneric, S.P.; *Science* **1998**, 279, 77-81.
- 8 Sharples, C.G.V.; Kaiser, S.; Soliakov, L.; Marks, M.J.; Collins, A.C.; Washburn, M.; Wright, E.; Spencer, J.A.; Gallagher, T.; Whiteaker, P.; Wonnacott, S.; et al.; *J. Neuroscience* **2000**, 20, 2783-2791.
- 9 Beers, W.H.; Reich, E.; *Nature* **1970**, 228, 917-922.
- 10 Sheridan, R.P.; Nilakantan, R.; Dixon, J.S.; Venkataraghavan, R.; *J. Med. Chem.* **1986**, 29, 899-906.
- 11 Glennon, R.A.; Herndon, J.L.; Dukat, M.; *Med. Chem. Res.* **1994**, 4, 461-473.
- 12 Vaupel, D.B.; Mukhin, A.G.; Kimes, A.S.; Horti, A.G.; Koren, A.O.; London, E.D.; *NeuroReport* **1998**, 9, 2311-2317.
- 13 Horti, A.G.; Koren, A.; Lee, K.S.; Mukhin, A.; Vaupel, B.; Kimes, A.; Stratton, M.; London, E.; *Nucl. Med. Biol.* **1999**, 26, 175-182.
- 14 Decker, M.W.; Brioni, J.D.; Bannon, A.W.; Arneric, S.P.; *Life Sci.* **1995**, 56, 545-570.
- 15 Levin, E.D.; Conners, C.K.; Sparrow, E.; Hinton, S.C.; Erhardt, D.; Meck, W.H.; Rose, J.E.; March, J.; *J. Psychopharmacol.* **1996**, 123, 55-63.
- 16 Newhouse, P.; Potter, A.; Levin, A.D.; *Drugs Aging*. **1997**, 11, 206-228.
- 17 Holladay, M.W.; Wasicak, J.; Lin, N.-H.; He, Y.; Ryther, K.B.; Bannon, A.W.; Buckley, M.; Kim, D.; Decker, M.; Anderson, D.; Campbell; Kuntzweiler, T.; Donnelly-Roberts, D.; Piattoni-Kaplan, M.; Briggs, C.; Williams, M.; Arneric, S.; *J. Med. Chem.* **1998**, 41, 407-412.
- 18 Rádl, S.; Hezký, P.; Hafner, W.; Budesínský, M.; Hejnová, L.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, 10, 55-58.

- 19 Kanne, D.B.; Ashworth, D.J.; Cheng, M.T.; Mutter, L.C.; *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7864-7865.
- 20 Boger, D.L.; Weinreb, S.M.: *Hetero-Diels-Alder Methology*, Academic Press Inc. New York 1987, pp. 335-337.
- 21 Matchett, J.R.; Levine, J.; *J. Am Chem. Soc.* **1941**, *63*, 2444-2446.
- 22 Che, D., *Dissertation*, Marburg 1998.
- 23 Hernández, A.; Rapoport, H.; *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1058-1066.
- 24 Turck, A.; Plé, N.; Mojovic, L.; Quéguiner, G.; *J. Heterocyclic Chem.* **1990**, *27*, 1377-1381.
- 25 Diederich, F. (Ed.); Stang, P.J. (Ed.); *Metall-catalyzed cross-coupling reactions*, Wiley-VCH New York 1997.
- 26 Heldmann, D.K.; Sauer, J.; *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5791-5794.
- 27 Stille, J.K.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 508-524.
- 28 Mitchel, T.N.; *Synthesis*, **1992**, 803-815.
- 29 Johnson, C.R.; Sirisoma, N.S.; *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2059-2062.
- 30 Ritter, B.; *Synthesis* **1993**, 735-763.
- 31 Siegl, J.; *Dissertation*, Marburg 1999.
- 32 Findlay, S.P.; *J Org. Chem.* **1957**, *22*, 1385-1394.
- 33 Davies, H.M.L.; Matasi, J.J.; Hodges, L.M.; Huby, N.J.S.; Thornley, C.; Kong, N.; Houser, J.H.; *J Org. Chem.* **1997**, *62*, 1095-1105.
- 34 Singh, S.; *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 925-1024.
- 35 Badio, B.; Daly, J.W.; *Eur. J. Pharm.* **1997**, *321*, 189-194.
- 36 Mitsunobu, O.; *Synthesis*, **1981**, 1-26.
- 37 Winterfeldt, E.; *Synthesis*, **1975**, 617-630.
- 38 Mancuso, A.J.; Huang, S.-L.; Swern, D.; *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2480-2482.
- 39 Tebbe, F.N.; Parshall, G.W.; Reddy, G.S.; *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3611-3613.
- 40 Anslyn, E.V.; Grubbs, R.H.; *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 4880-4890.
- 41 Schrock, R.R.; *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 5399-5400.
- 42 Fischer, E.O.; Maasböl, A.; *Angew. Chem.* **1964**, *76*, 645.
- 43 Pine, S.H.; Pettit, R.J.; Geib, G.D.; Cruz, S.G.; Gallego, C.H.; Tijerina, T.; Pine, R.D.; *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1212-1216.

- 44 Brown-Wensley, K.A.; Buchwald, S.L.; Cannizzo, L.; Clawson, L.; Ho, S.; Meinhardt, D.; Stille, J.R.; Straus, D.; Grubbs, R.H.; *Pure & Appl. Chem.* **1983**, *55*, 1733-1744.
- 45 Bick, I.R.; Gillard, J.W.; Leow, H.-M.; *Aust. J. Chem.* **1979**, *32*, 2523-2536.
- 46 Bick, I.R.; Gillard, J.W.; Leow, H.-M.; *Aust. J. Chem.* **1979**, *32*, 2537-2543.
- 47 Ham, W.-H.; Jung, Y.H.; Lee, K.; Oh, C.-Y.; Lee, K.-Y.; *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3247-3248.
- 48 Hernández, A.S.; Thaler, A.; Castells, J.; Rapoport, H.; *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 314-323.
- 49 Rigby, J.H.; Pigge, F.C.; *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7392-7393.
- 50 Gauthier, I.; Royer, J.; Husson, H.-P.; *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6704-6705.
- 51 Swanson, Albuquerque et al.; Handbook of Expt. Pharmacology, Vol. 102, Selective Neurotoxicity; Herken et al.; Springer Berlin-Heidelberg 1992; 620-621.
- 52 Campbell, H.F.; Edwards, O.E.; Kolt, R.; *Can. J. Chem.* **1977**, *55*, 1367-1372.
- 53 Übersicht: Pine, S.H.; *Org. React.* **1993**, *43*, 1-93.
- 54 Takai, K.; Hotta, Y.; Oshima, K.; Nozaki, H.; *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 2417-2420.
- 55 Glaser, R.; Peng, Q.-J.; Perlin, A.S.; *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2172-2180.
- 56 Kitzing, R.; Fuchs, R.; Joyeux, M.; Prinzbach, H.; *Helv. Chim. Acta* **1968**, *51*, 888-895.
- 57 Gribble, G.W.; Easton, N.R.; Eaton, J.T.; *Tetrahedron Lett.* **1970**, *13*, 1075-1078.
- 58 Glaser, R.; Charland, J.-P.; Michel, A.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans II* **1989**, 1875-1880.
- 59 Lyle, R.E.; Ellefson, C.R.; *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 4563-4564.
- 60 Daly, J.W.; Garaffo, H.M.; Spande, T.F.; Decker, M.; Sullivan, J.P.; Williams, M.; *Nat. Prod. Rep.* **2000**, *17*, 131-137.
- 61 Übersicht: Dehmlow, E.V.; *J. Prakt. Chem.* **1995**, *337*, 167-174.
- 62 Bai, D.; Xu, R.; Zhu, X.; *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4600-4606.
- 63 Zhang, C.; Gyermek, L.; Trudell, M.L.; *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5619-5622.
- 64 Wright, E.; Gallagher, T.; Sharples, C.G.V.; Wonnacott, S.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 2867-2870.

- 65 Seerden, J.G.; Tulp, M.Th.; Scheeren, H.W.; Kruse, C.G.; *Bioorg. Med. Chem.* **1998**, *6*, 2103-2110.
- 66 Robinson, R.; *J. Chem. Soc. Trans.* **1917**, *11*, 762-768.
- 67 Nicolaou, K.C.; Vourloumis, D.; Winssinger, N.; Baran, P.S.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 44-122.
- 68 Eicher, T.; Hauptmann, S.; *Chemie der Heterocyclen*, Georg Thieme Stuttgart, 1994.
- 69 Bunnett, J.F.; *Angew. Chem.* **1962**, *74*, 731-766.
- 70 Warner, P.M.; *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1067-1093.
- 71 Chen, Z.; Trudell, M.L.; *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1179-1194.
- 72 Günther, H.; *NMR-Spektroskopie*, Georg Thieme Stuttgart, 1992.
- 73 Che, D.; Wegge, T.; Stubbs, M.T.; Seitz, G.; Meier, H.; Methfessel, C.; *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 47-57.
- 74 Szántay, C.; Kardos-Balogh, Z.; Szántay, C., Jr.; in *The Alkaloids* **1995**, *46*, 95-125 (Cordell, G.A., Ed. Academic Press, San Diego).
- 75 Alder, R.W.; *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1215-1223.
- 76 Campillo, N.; Páez, J.A.; Alkorta, I.; Goya, P.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II* **1998**, 2665-2670.
- 77 Gündisch, D.; *Current Pharmaceutical Design* **2000**, *6*, 1143-1157.
- 78 Spande, T.F.; Garaffo, H.M.; Edwards, M.W.; Yeh, H.J.C.; Pannell, L.; Daly, J.W.; *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3475-3478.
- 79 Kisfaludy, L.; Mohacsi, T.; Low, M.; Drexler, F.; *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 654-655.
- 80 Imming, P.; Jung, M.-H.; *Arch. Pharm. Med. Chem.*; **1995**, *328*, 87-91.
- 81 Horti, A.G.; Scheffel, U.; Kimes, A.S.; Musachio, J.L.; Raver, H.T.; Mathews, W.B.; Zhan, Y.; Finey, P.A.; London, E.D.; Dannals, R.F.; *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 4199-4206.
- 82 Kalinowski, H.-J.; *¹³C-NMR-Spektroskopie*, Georg Thieme Stuttgart, 1984.
- 83 Neumann, W.P.; Kleiner, F.G.; *Liebigs Ann. Chem.* **1968**, *716*, 29-36.
- 84 Sha, C.-K.; Huang, S.-J.; *Tetrahedron Lett.* 1995, *36*, 6927-6928.
- 85 Luche, J.-L.; Gemal, A.L.; *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5454-5459.
- 86 Comins, D.L.; Deghani, A.; *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6299-6302.
- 87 Farina, V.; Krishnan, B.; *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9585-9595.

- 88 Farina, V.; Krishnan, B.; Marshall, D.R.; Roth, G.P.; *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5434-5444.
- 89 Liebeskind, L.S.; Fengel, R.W.; *ibidem* **1990**, *55*, 5359-5364.
- 90 Farina, V.; Kapadia, S.; Krishnan, B.; Wang, C.; Liebeskind, L.; *ibidem* **1994**, *59*, 5905-5911.
- 91 Katritzky, A.R. (Ed.); Rees, C.W. (Ed.); *Comprehensive heterocyclic chemistry*, Vol. 3, Pergamon Press Oxford New York, 1984.
- 92 Hallberg, A.; Andersson, C.-M.; *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1502-1505.
- 93 Bell, M.R.; Archer, S.; *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 4642-4644.
- 94 Zhang, C.; Lomenzo, S.A.; Ballay II, C.J.; Trudell, M.L.; *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7888-7889.
- 95 Wilkinson, T.J.; Stehle, N.W.; Beak, P.; *Org. Lett.* **2000**, *2*, 155-158.
- 96 Wegge, T.; Schwarz, S.; Seitz, G.; *Die Pharmazie* **2000**, *55*, 779-780.
- 97 March, J.; *Advanced organic chemistry*, John Wiley & Sons New York, 1992.
- 98 Übersicht: Mansell, H.L.; *Tetrahedron* **1996**, *52*, 6025-6061.
- 99 Hashimoto, N.; Aoyama, T.; Shioiri, T.; *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 4619-4622.
- 100 Yang, S.; Hungerhoff, B.; Metz, P.; *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2097-2098
- 101 Brook, A.G.; *Accounts Chem. Research* **1974**, *7*, 77-84.
- 102 Koskinen, A.M.P.; Rapoport, H.; *J. Med. Chem.* **1985**, *28*, 1301-1309.
- 103 Wegge, T.; Schwarz, S.; Seitz, G.; *Tetrahedron:Asymmetry* **2000**, *11*, 1405-1410.
- 104 Altomare, A.; Cascarano, M.; Giacovazzo, C.; Guagliardi, A.; *J. Appl. Crystallogr.* **1993**, *26*, 343-350.
- 105 Beurskens, P.T.; Admiraal, G.; Beurskens, G.; Bosman, W.P.; de Gelder, R.; Israel, R.; Smits, J.M.; *The DIRDIF-94 program system*; Technical Report of the Crystallography Laboratory; University of Nijmegen, Netherlands, 1994.
- 106 *teXsan: Crystal Structure Analysis Package*; Molecular Structure Corp., 1985, 1992.

Lebenslauf

| | | |
|---------------------------|------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| Name: | | Thomas Wegge |
| geboren: | 16.04.68 | In Fröndenberg/Westf. |
| Schulausbildung: | 8/74-7/78 9/78-5/87 | Peter-Vischer-Grundschule/Dortmund Leibniz-Gymnasium/Dortmund, Abitur |
| Berufsausbildung: | 8/87-3/90 | Kaufmännische Ausbildung |
| Sprach- und Studienreise: | 5/90-10/90 | Mittelamerika, Afrika und Asien |
| Studium: | 10/90-1/96 | Chemie-Studium an der Universität Dortmund |
| Vordiplom: | 10/92 | |
| Mündliche Diplomprüfung: | 11/94 | |
| Diplomarbeit: | 01/95-01/96 | Synthese von 2,3-difunktionalisierten Indolizinen bei Prof. Dr. R. Kreher/Dtmd. |
| Dissertation | 04/96-01/01 | Anfertigung der vorliegenden Dissertation bei Prof. Dr. G. Seitz/ Marburg |

Erklärung

Ich versichere, daß ich meine Dissertation

**„Neue Syntheserouten zu unbekannten
nikotinischen Acetylcholinrezeptor-Liganden
mittels modifizierter Stille-, Tebbe- und inverser
Diels-Alder-Reaktion“**

selbständig ohne unerlaubte Hilfe angefertigt und mich keiner anderen als der von mir ausdrücklich bezeichneten Quellen bedient habe.

Die Dissertation wurde in der jetzigen oder einer ähnlichen Form noch bei keiner anderen Hochschule eingereicht und hat noch keinen sonstigen Prüfungszwecken gedient.

Marburg, den 15.12.2000